

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



**LA INVASIÓN CARTILAGINOSA EN EL CÁNCER
DE LARINGE: ESTUDIO ANATÓMICO, CLÍNICO
Y RADIOLÓGICO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Manuel Gómez Serrano

Bajo la dirección de los doctores

Joaquín Poch Broto
Luis Ortega Medina

Madrid, 2009

- ISBN: 978-84-692-8420-9

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE
OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**LA INVASIÓN CARTILAGINOSA EN EL
CÁNCER DE LARINGE: ESTUDIO
ANATÓMICO, CLÍNICO Y RADIOLÓGICO**

TESIS DOCTORAL

MANUEL GÓMEZ SERRANO

2009

TESIS DOCTORAL

LA INVASIÓN CARTILAGINOSA EN EL CÁNCER DE LARINGE: ESTUDIO ANATÓMICO, CLÍNICO Y RADIOLÓGICO

Doctorando:

Manuel Gómez Serrano.

Directores:

Profesor Dr. D. Joaquín Poch Broto.

Catedrático de Otorrinolaringología.

Universidad Complutense de Madrid.

Profesor Dr. D. Luis Ortega Medina.

Profesor Asociado del Departamento de Anatomía Patológica.

Universidad Complutense de Madrid.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

D. PABLO GIL LOYZAGA, Director del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: **“LA INVASIÓN CARTILAGINOSA EN EL CÁNCER DE LARINGE: ESTUDIO ANATÓMICO, CLÍNICO Y RADIOLÓGICO”** realizado por D. Manuel Gómez Serrano bajo la dirección del **Profesor Dr. D. Joaquín Poch Broto**, Catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid y del **Dr. D. Luis Ortega Medina**, Profesor Asociado del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, reúne las condiciones exigidas por la normativa vigente para ser presentado y defendido como tesis doctoral ante el tribunal correspondiente.

Madrid, Mayo de 2009.

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del Dr. Pablo Gil Loyzaga, con trazos fluidos y entrecruzados.

Fdo. Prof. D.Pablo Gil Loyzaga



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

D. Joaquín Poch Broto, Catedrático de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid; Académico de Número de la Real Academia de Medicina; Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

D. Luis Ortega Medina, Profesor Asociado de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y F.E.A. del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

CERTIFICAN:

Que D. MANUEL GÓMEZ SERRANO, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, ha realizado, bajo nuestra dirección y supervisión, el trabajo de investigación titulado: **“LA INVASIÓN CARTILAGINOSA EN EL CÁNCER DE LARINGE: ESTUDIO ANATÓMICO, CLÍNICO Y RADIOLÓGICO”**, para optar al grado académico de DOCTOR cumpliendo todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como **TESIS DOCTORAL**.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, se expide el presente certificado en:

Madrid, Mayo de 2009.

Fdo. Prof. D. Joaquín Poch Broto

Fdo. Prof. D. Luis Ortega Medina

A mis padres.
A mi mujer y a nuestros hijos.

AGRADECIMIENTOS

El curso natural de la vida qué, con su devenir inexorable marca el destino de cada hombre, me situó en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Carlos que dirige el Profesor Poch Broto con el peso de una doble responsabilidad: hacer la especialidad con total aprovechamiento y no defraudar una amistad que se remonta a la época en que mi abuelo, el Profesor Serrano Rodríguez, Catedrático de Derecho Penal de la Universidad de Sevilla, conoció e intimó con el Profesor Poch Viñals, Catedrático de Otorrinolaringología en la misma Universidad y padre de mi Maestro, el Profesor Poch Broto. Expresarle mí profunda gratitud por el honor recibido de ser su discípulo y compartir sus tareas científicas, es reconocer su bondadoso magisterio a lo largo de estos años que culmina en el momento presente con la lectura de mí Tesis Doctoral. Él ha cultivado en mí, quizás, la etapa más conflictiva en la formación integral del médico, concluyendo los tres postulados primordiales en toda formación académica: la profesión, la cultura y la ciencia. Me ha honrado doblemente, con su ciencia y con su afecto.

Al Profesor Luis Ortega Medina codirector de este trabajo. Es para mi un amigo y un modelo docente siempre dispuesto, no sólo a ayudar, sino a ayudar con amor como hacen los auténticos Maestros.

A la Doctora Cristina Fernández Pérez y al Doctor Manuel Fuentes Ferrer del Servicio de Medicina Preventiva, por su paciencia y enorme ayuda prestada en la confección e interpretación de los estudios estadísticos.

A todos mis compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Carlos, médicos, enfermeras y personal auxiliar. En especial a los que fueron mis residentes mayores y hoy compañeros y amigos, el Doctor Jiménez García y el Doctor Gimeno Hernández, con quienes las circunstancias me unieron hace ya cinco años y con quien afortunadamente me tocará compartir aún, un buen trecho de nuestras vidas.

Al Profesor Felipe Gómez Toranzo, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen de la Vega de Salamanca y Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Salamanca, MI PADRE. A él le debo todo lo que soy y pueda llegar a ser. Él, además de mi padre y mi amigo, es mi orgullo y modelo, no sólo como médico sino como padre y hombre.

En fin, a todos cuantos de alguna manera me habéis ayudado. Vosotros mejor que nadie sabéis quienes sois.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 Importancia de la invasión cartilaginosa.....	13
1.1.1 Condicionante de la estadificación tumoral.....	13
1.1.2 Condicionante terapéutico.....	16
1.1.2.1 Técnicas quirúrgicas parciales.....	16
1.1.2.2 Radioterapia y quimiorradioterapia.....	17
1.1.3 Condicionante pronóstico.....	17
1.2 Indicadores clinicopatológicos de invasión cartilaginosa.....	19
1.3 Indicadores radiológicos de invasión cartilaginosa.....	20
1.4 Cartílagos de la laringe.....	25
1.4.1 Osificación y calcificación de los cartílagos laríngeos.....	25
1.4.2 Patrones histológicos de invasión cartilaginosa.....	29
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	35
3. HIPÓTESIS.....	37
4. OBJETIVOS.....	39
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	41
5.1. Material.....	42
5.1.1 Diseño del estudio.....	42
5.1.2 Población y ámbito del estudio.....	42
5.1.3 Periodo del estudio.....	42
5.1.4 Criterios de inclusión.....	42
5.1.5 Criterios de exclusión.....	43
5.1.6 Selección de la muestra.....	43
5.2 Variables y método clínico.....	44
5.2.1. Recogida de datos clínicos.....	44
5.2.2. Variables clínicas.....	45

5.3. Variables y método radiológico.....	52
5.3.1. Recogida de datos radiológicos.....	52
5.3.2. Variables radiológicas.....	52
5.4 Variables y método anatómo-patológico.....	53
5.4.1. Recogida de datos anatómo-patológicos.....	53
5.4.2. Variables anatómo-patológicas.....	56
5.5 Método estadístico.....	60
5.5.1 Descripción de la serie.....	60
5.5.2 Infiltración cartilaginosa.....	60
5.5.3 Evaluación clínica e infiltración cartilaginosa.....	60
5.5.4 Evaluación de la validez diagnóstica de la TC.....	62
6. RESULTADOS.....	63
6.1 Descripción de la serie.....	64
6.2 La infiltración cartilaginosa.....	76
6.2.1 Caracterización de la infiltración del cartílago.....	83
6.2.1.1 Patrones de infiltración cartilaginosa.....	83
6.2.1.2 Estadificación TNM e infiltración cartilaginosa.....	91
6.2.1.3 Localización tumoral y afectación cartilaginosa.....	92
6.2.1.4 Movilidad laríngea e infiltración cartilaginosa.....	94
6.2.1.5 Osificación cartilaginosa e infiltración cartilaginosa.....	96
6.2.1.6 Espesor tumoral e infiltración cartilaginosa.....	102
6.2.1.7 Características del TC e infiltración cartilaginosa	106
6.2.1.8 Adenopatías metastásicas e infiltración cartilaginosa.....	120
6.3 Evolución clínica e infiltración cartilaginosa	122
6.3.1 Mortalidad global.....	122
6.3.1.1 Infiltración cartilaginosa y mortalidad global.....	139
6.3.1.2 Análisis multivariado para mortalidad global.....	145
6.3.2 Mortalidad específica por cáncer de laringe.....	147
6.3.2.1 Infiltración cartilaginosa y mortalidad específica por cáncer de laringe.....	156
6.3.2.2 Análisis multivariado para mortalidad específica por cáncer de laringe....	162
6.3.3 Recidiva y persistencia	164
6.3.3.1 Infiltración cartilaginosa y recidiva tumoral.....	170
6.3.3.2: Análisis multivariado para recidiva de cáncer de laringe.....	175

7. DISCUSIÓN.....	177
7.1 Del método.....	178
7.1.1 Diseño del estudio.....	178
7.1.2 Periodo del estudio.....	179
7.2 De los resultados.....	181
7.2.1 Descripción de la muestra.....	181
7.2.1.1 Edad y sexo.....	181
7.2.1.2 Hábitos tóxicos.....	182
7.2.2 Caracterización de la infiltración cartilaginosa.....	184
7.2.2.1 Distribución por cartílagos de la infiltración.....	184
a) Patrones de infiltración cartilaginosa.....	186
b) Estadificación.....	188
7.2.2.2 Indicadores de infiltración cartilaginosa.....	190
a) Localización tumoral.....	190
b) Movilidad laríngea.....	194
c) Osificación cartilaginosa.....	195
d) Espesor tumoral.....	197
e) Caracterización radiológica de la infiltración cartilaginosa.....	198
f) Adenopatías cervicales metastásicas.....	200
7.2.3 De la infiltración cartilaginosa y la evolución clínica.....	201
7.2.3.1 Otros factores pronósticos.....	202
a) Localización tumoral.....	202
b) Extensión tumoral. TNM.....	203
c) Espesor tumoral.....	206
d) Grado de diferenciación.....	208
e) Bordes de resección.....	210
f) Adenopatías cervicales metastásicas.....	211
7.2.3.2 Infiltración cartilaginosa y supervivencia global.....	215
7.2.3.3 Infiltración cartilaginosa y supervivencia específica por cáncer de laringe.....	217
7.2.3.4 Infiltración cartilaginosa y recidiva persistencia.....	221
8. CONCLUSIONES.....	224
9. BIBLIOGRAFÍA	227

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

La caracterización de la invasión cartilaginosa por el cáncer de laringe no siempre es fácil porque la imagen laringoscopia sólo puede dar signos indirectos y porque las pruebas de imagen no siempre son concluyentes. Sin embargo la invasión del cartílago por parte del tumor condiciona la elección del tratamiento y también el pronóstico del paciente.

1.1 IMPORTANCIA DE LA INVASIÓN CARTILAGINOSA

Según diferentes autores, la presencia de invasión cartilaginosa en el cáncer de laringe oscila entre el 26% y el 75%, dependiendo del número de pacientes estudiados en cada serie ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

Detectar la invasión cartilaginosa en el cáncer de laringe e hipofaringe antes de la cirugía es difícil a pesar de las modernas técnicas de imagen. Sin embargo es de capital importancia a la hora de establecer el estadio tumoral y de plantear cualquier alternativa terapéutica ya que la mayoría de los autores coinciden en que la invasión cartilaginosa contraindica la realización de técnicas quirúrgicas parciales^{1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 268}. De igual manera, es frecuente la aparición de complicaciones en el tratamiento con radioterapia de tumores con infiltración cartilaginosa^{14, 15, 16}. De hecho, la invasión del esqueleto laríngeo es un factor pronóstico negativo relacionado con una mayor incidencia de metástasis ganglionares y una disminución en la supervivencia^{17, 18, 19}.

1.1.1 CONDICIONANTE DE LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL

Este sistema fue originalmente descrito por Denoix y Schwartz en 1948²⁰. En 1954 la UICC (International Union Against Cancer) y en 1959 el AJCC (American Joint Committee for Cancer staging and End Results Reporting) publicaron la clasificación TNM con objeto de unificar criterios para comparar resultados e índices

de curación en el cáncer de laringe. Se pretendía clasificar de forma simple, homogénea y reproducible la extensión de cada proceso cancerígeno^{20, 21}. Desde entonces ha sufrido periódicas revisiones que intentan adaptarse a la realidad clínica y a los criterios de certeza estadística.

En 1988 alcanzaron un acuerdo la UICC y AJCC²⁴⁷ con el fin de lograr un sistema unitario de clasificación. En la actualidad, es el sistema universalmente utilizado en la estadificación tumoral. Se basa en la extensión anatómica del tumor y para ello analiza la extensión del tumor primario en el órgano afecto (T), y la presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales (N) y a distancia (M).

Existen diferentes tipos de estadificación tumoral que dependen del momento de la evolución de la enfermedad en que se realicen:

- cTNM: Es la clasificación clínica del tumor. Se realiza antes de cualquier tratamiento fundamentándose en los datos recogidos durante la exploración clínica y los estudios de imagen. Es la clasificación más utilizada aunque está sujeta a numerosos errores y gran variabilidad dado el carácter subjetivo de la misma.
- sTNM: Clasificación obtenida tras la intervención quirúrgica.
- pTNM: Es la más exacta, fiable y objetiva de todas. Es aquella clasificación que se obtiene tras el estudio anatomopatológico de la lesión. Es la que se recomienda como clasificación final de las neoplasias.
- rTNM: Permite clasificar las recidivas.
- aTNM: Clasificación obtenida tras la autopsia.

Uno de los inconvenientes de la clasificación TNM para el cáncer de laringe es que no considera la profundidad de la lesión, información que para algunos autores es factor pronóstico independiente^{22, 23, 248, 249, 252}. De la misma manera que un tumor que infiltra el cartílago no debiera considerarse dentro del mismo estadio que otro tumor que atraviesa el cartílago. En este sentido la última revisión de la clasificación TNM²⁴ (tabla 1.1) establece una clara diferencia entre ambas situaciones de tal manera que, aquella lesión que infiltra el cartílago sin atravesarlo y que según la anterior clasificación sería considerada como T4, con la actual es un

Tabla 1.1: Clasificación TNM para cáncer de laringe (UICC / AJCC, 2002) ²⁴**Localizaciones anatómicas:****- Supraglotis:****a) epilaringe (incluye zona marginal):**

- epiglotis suprahioidea (incluye borde libre y caras lingual y laríngea);
- repliegue ariepiglótico;
- aritenoides.

b) supraglotis (excluyendo epilaringe):

- epiglotis infrahioidea;
- bandas ventriculares (cuerdas falsas);
- ventrículos.

- Glotis:

- cuerdas vocales;
- comisura anterior;
- comisura posterior.

- Subglotis**Tumor primario (T)**

T_x: No puede evaluarse el tumor primario

T₀: No hay prueba de tumor primario

T_{is}: Carcinoma in situ

Cáncer supraglótico

T₁: Tumor limitado a una subsitio de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales.

T₂: Tumor invade la mucosa o más de un subsitio de la supraglotis o glotis, o región fuera de la supraglotis (por ej., la mucosa de la base de la lengua, vallécula o pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe.

T₃: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade área postcricoidea, pared medial del seno piriforme, o tejidos pre-epiglóticos, espacio paraglótico, o erosión menor del cartilago tiroides (por ej., cara interna).

T_{4a}: Tumor invade a través del cartilago tiroides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (por ej., tráquea, tejidos blandos del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroides o esófago).

T_{4b}: El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade las estructuras del mediastino.

Glotis

T₁: Tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocal(es) que podría afectar la comisura anterior o posterior con movilidad normal

T_{1a}: Tumor limitado a una cuerda vocal

T_{1b}: Tumor afecta ambas cuerdas vocales.

T₂: Tumor se extiende a la supraglotis o a la subglotis, o con deterioro de la movilidad de la cuerda vocal.

T₃: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade el espacio paraglótico, o erosión menor del Cartilago tiroides (por ej., cara interna).

T_{4a}: Tumor invade a través del cartilago tiroides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (por ej., tráquea, tejidos blandos del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago)

T_{4b}: El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino.

Subglotis

T₁: Tumor limitado a la subglotis.

T₂: Tumor se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada.

T₃: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal.

T_{4a}: Tumor invade cartilagos tiroides o cricoides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (por ej., tráquea, tejidos blandos del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroides o esófago)

T_{4b}: El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino.

Ganglios linfáticos regionales (N)

N_x: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.

N₀: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

N₁: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤3 cm en su mayor dimensión.

N₂: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, >3 cm pero ≤6 cm en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno ≤6 cm en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤6 cm en su mayor dimensión.

N_{2a}: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral >3 cm pero ≤6 cm en su mayor dimensión.

N_{2b}: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ≤6 cm en su mayor dimensión.

N_{2c}: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤6 cm en su mayor dimensión.

N₃: Metástasis en un ganglio linfático >6 cm en su mayor dimensión.

Metástasis a distancia (M)

M_x: No puede evaluarse la metástasis a distancia.

M₀: No hay metástasis a distancia.

M₁: Metástasis a distancia.

T3 y sólo se clasificaría como T4a si la lesión atravesase el cartílago hasta hacerse extralaríngea. Por otro lado el estadio T4 se divide en dos categorías a y b con respecto a la TNM previa.

La no detección de la invasión cartilaginosa supone uno de los errores más frecuentes de estadificación tumoral, entre el 40% y 50% según Kirchner²⁵ y Nakayama⁶ ya que la infiltración cartilaginosa condiciona en buena medida el T tumoral y es difícil de determinar clínicamente y a través de los estudios de imagen. De ahí la gran importancia de encontrar indicadores clinicopatológicos y radiológicos de afectación cartilaginosa.

1.1.2 CONDICIONANTE TERAPÉUTICO

1.1.2.1 Técnicas quirúrgicas parciales

Algunos autores defienden que la invasión del cartílago debe considerarse como una contradicción para cualquier tipo de cirugía conservadora ya que es muy difícil determinar la extensión del tumor en el espesor del cartílago^{7, 9, 10, 11, 12, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 268, 275, 276, 277, 279, 281}.

La aplicación de cirugía laríngea externa conservadora, llamada funcional, de los tumores T1, T2 y T3 pequeños, ha ido ampliándose a medida que se han introducido refinamientos técnicos. Sin embargo, la preservación de una laringe capaz de sostener la respiración bucal y la voz sin aspiración no siempre puede realizarse en neoplasias malignas de este tipo²⁸. La extensión tumoral y la afectación de estructuras laríngeas concretas suponen los factores limitantes más importantes.

Si consideramos la utilización de tratamientos adyuvantes, cuando existe infiltración cartilaginosa, el uso de radioterapia postoperatoria, compromete los resultados funcionales y la quimioterapia de inducción previa a la cirugía no está recomendada⁷.

1.1.2.2 Radioterapia y quimiorradioterapia

La afectación de hueso y o cartílagos en partes del cuerpo humano por tumor ha sido frecuentemente y por largo tiempo asociado con una baja respuesta al tratamiento con radioterapia y podrían contraindicarlo. La radioterapia en tumores que afectaban la estructura cartilaginosa se ha relacionado tanto con una tasa mayor de recurrencias como con una tasa mayor de necrosis inducida por radiación. De esta manera muchos autores han considerado la infiltración del cartílago como una contraindicación para el tratamiento con radioterapia^{33, 34, 16, 15, 35, 36, 268, 269} aunque esta opinión no es compartida de forma unánime³⁷.

La invasión masiva del cartílago se considera asimismo una pobre indicación para tratamientos de preservación de órgano con quimiorradioterapia^{7, 38, 283}.

La infiltración cartilaginosa en tumores avanzados de laringe (estadios III y IV) tratados con quimioterapia o cirugía parcial seguida de radioterapia, condiciona un peor pronóstico y peores resultados terapéuticos, precisando con mayor frecuencia técnicas de rescate (40%) que en aquellos tumores que no presentaban invasión cartilaginosa (35%)³⁹.

1.1.3 CONDICIONANTE PRONÓSTICO

La invasión cartilaginosa del marco laríngeo ha sido considerada tradicionalmente como una variable patológica con valor pronóstico independiente²⁴, de tal manera que su presencia reduce significativamente la supervivencia, relacionándose con la recidiva tumoral. Mientras que unos autores proponen que este mayor índice de recidiva se debe a la invasión cartilaginosa per se y a la frecuente extravasación tumoral^{1, 2, 3}, otros proponen que es debido al mayor índice de adenopatías que presentan estos pacientes⁴⁰. Se establece una diferencia de pronóstico entre aquellos tumores que invaden el cartílago sin hacerse extralaríngeos y los que si se hacen extralaríngeos, siendo peor en este último grupo^{1, 2, 3, 40}.

Intentando establecer la influencia de la invasión cartilaginosa junto con el estado clínico del paciente⁴³, se vio cómo en aquéllos cuyo estado de salud era aceptable, la invasión del cartílago complementaba la información pronóstica, presentando un mayor índice de recidiva y menor supervivencia a tres años. Sin embargo en aquellos pacientes que presentaban un estado grave de salud (elevada comorbilidad) la invasión del cartílago no parecía influir en el pronóstico, siendo determinante la salud del enfermo. El motivo de la influencia ejercida por la invasión del cartílago podría deberse a que indica una mayor agresividad del tumor o a que es un signo de diseminación tumoral.

Recientemente Bron⁴⁴ demostró en 75 laringectomías supraglóticas que la infiltración del cartílago es la única variable que influye en la supervivencia y el control local a cinco años. De esta manera, en el grupo que no presenta infiltración, la supervivencia a cinco años es del 93,6%, el control local a cinco años del 93,6% frente a una supervivencia del 66,6% y un control local del 66,6% en aquellos que presentan infiltración del esqueleto laríngeo.

Comparando el pronóstico, la supervivencia a tres años en pacientes que fueron tratados con laringectomía total se apreció que, en aquellos pacientes que presentaban infiltración del cartílago, el índice de recidiva fue del 72% frente a un 38% de aquellos pacientes que no presentaban infiltración³.

Hermans¹⁶ estudió 119 tumores de diferentes estadios tratados con radioterapia intentando hallar en el TC previo al tratamiento indicadores de recidiva tumoral. La invasión cartilaginosa se demostró indicador de recurrencia local tras el tratamiento, así como la invasión del espacio preepiglótico, la invasión del espacio paraglótico, el volumen tumoral, la infiltración de la comisura anterior y la afectación de la subglotis. En esta misma línea, Murakami¹⁵ apreció que la presencia de tumor adyacente al cartílago visible por TC o RM era un signo de invasión del espacio paraglótico con o sin microinvasión del cartílago tiroides y el grupo de pacientes que presentó esta característica (T3 según la 6ª edición de I a UICC) constituían un grupo de alto riesgo para el tratamiento con radioterapia.

Fagan²² utiliza la infiltración cartilaginosa como criterio de estadificación en el cáncer de laringe, proponiendo que dicha infiltración no afecte el pronóstico de los pacientes en términos de recurrencia local-regional, metástasis y supervivencia siempre que el tratamiento sea laringectomía total y los márgenes de resección sean negativos.

Sin embargo en la literatura revisada encontramos informaciones contradictorias. Targa²⁷, en 81 pacientes tratados con laringectomía parcial supracricoidea, intentando encontrar predictores pronósticos, observó que los tradicionalmente considerados de mal pronóstico como la invasión de la comisura anterior y la invasión del cartílago tiroides no demostraron afectar la supervivencia, siendo más determinante la invasión de tejidos prelaríngeos, en otras palabras, la extravasación tumoral. De esta manera la invasión del cartílago tiroides será contraindicación de esta técnica quirúrgica si ésta supera el pericondrio externo y por lo tanto invade tejidos extralaríngeos^{27, 32}.

1.2 INDICADORES CLINICOPATOLOGICOS DE INVASIÓN CARTILAGINOSA

En los trabajos de Poch y Martín^{1, 2, 10, 103, 245, 246}, se establecieron una serie de indicadores clinicopatológicos de invasión cartilaginosa. De esta manera se logra disminuir los errores de estadificación clínica de nuestros enfermos y predecir la invasión de estructuras laríngeas profundas con una base estadística sólida:

- a) **Localización transglótica:** Señalado por diferentes autores como factor de riesgo de invasión cartilaginosa, cifrando este riesgo en un 76%¹.
- b) **Invasión de comisura anterior:** La valoración de esta región durante el estudio clínico del enfermo es difícil. La ausencia de pericondrio interno en esta localización y la mayor frecuencia de osificación condicionan la gran tendencia de los tumores situados en ella a hacerse extralaríngeos. El 65% de los tumores situados en la comisura anterior presentan invasión

cartilaginosa. Además, esta localización asocia una mayor incidencia de diseminación tumoral vertical con compromiso de más de un piso laríngeo^{1, 2}.

- c) **La osificación:** Numerosos trabajos han propuesto que la osificación de los cartílagos laríngeos es un factor de riesgo de invasión cartilaginosa^{3, 4, 6, 40, 46, 47, 48, 49, 50}. Se ha comprobado como los pacientes con osificación cartilaginosa presentan mayor incidencia de invasión cartilaginosa así como diseminación extralaríngea en los pacientes con mayor grado de osificación.

1.3 INDICADORES RADIOLOGICOS DE INVASIÓN CARTILAGINOSA

Los estudios radiológicos son complementarios de las exploraciones laringoscópicas. Mientras que con la laringoscopia conocemos la extensión, la afectación en superficie y la movilidad laríngea; las exploraciones radiológicas informan de los compartimentos mucosos y estructuras laríngeas y cervicales que se ven afectados por la invasión tumoral. Las dos principales modalidades radiográficas usadas en la actualidad para obtener imágenes del cáncer laríngeo son la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM).

Cuando determinamos que a un paciente con presunto cáncer de laringe se le debe realizar estudios de diagnóstico por imagen, el interrogante que surge es cuál es más útil, la TC o la RM. La respuesta es que cualquiera de las dos, bien realizadas, son adecuadas para proporcionar información pretratamiento sobre la magnitud de la enfermedad, afección de estructuras anatómicas críticas y metástasis ganglionares adyacentes⁵¹. Por otro lado, las imágenes de TC y RM tienen características específicas que pueden ser de utilidad para responder ciertos interrogantes clínicamente relevantes.

En comparación con las imágenes de RM, la TC es más accesible, su costo es menor, es más sencilla de obtener e interpretar, tiene una resolución parcial algo mejor y muestra mejor las calcificaciones y los detalles óseos. Su realización es rápida por lo que es raro que los pacientes con cáncer laríngeo no puedan completar un TC. Igualmente es raro que las imágenes se degraden por artefactos de

movimiento, que impidan su interpretación como deglución y tos (como sucede de un 10 a un 20% de imágenes de RM) ⁵¹. La TC también puede mostrar metástasis en ganglios linfáticos de tamaño normal y por tanto se considera la mejor modalidad de diagnóstico por imagen para valorar adenopatía cervical.

Por otro lado, la TC utiliza radiación ionizante, tiene peor resolución de contraste que la RM (es decir, es menos capaz de mostrar las diferencias entre tejidos blandos normales y anormales). Por lo común, requiere el uso de un agente de contraste yodado al que algunos pacientes son alérgicos, presenta artefactos en raya por hueso denso y objetos metálicos (amalgamas, grapas quirúrgicas, abrazaderas), y es más difícil de utilizar para imágenes en múltiples planos.

Las imágenes de RM tienen varias ventajas en comparación con la TC. Proporcionan resolución exquisita de contraste de tejidos blandos, proyecciones en múltiples planos sin la necesidad de hiperextensión del cuello, información sobre el flujo de sangre y vascularización de la lesión sin necesidad de utilizar contraste intravenoso, sin artefactos en raya por hueso, y sin necesidad de radiación ionizante. La diseminación perineural del tumor está bien demostrada en imágenes de RM contrastadas. El agente de contraste que se utiliza en RM, cuando se necesita, es más seguro para el paciente que el producto yodado que se utiliza en TC. Las imágenes de RM son especialmente útiles para detectar el proceso patológico afectando base del cráneo, extensiones intracraneales o afectación meníngea que lesionan la porción extracraneal de la cabeza y el cuello. Muchos radiólogos de cabeza y cuello consideran que las imágenes de RM son más sensibles para detectar la invasión de cartílagos que la TC^{52, 116}.

Las imágenes de RM tienen varias limitaciones. Son más costosas y menos accesibles que la TC, sensibles al movimiento del paciente, insensibles a la erosión de hueso cortical y calcificaciones, y más difíciles de interpretar que TC. Por claustrofobia, de un 5 a un 10% de pacientes no puede someterse a RM sin sedación⁵¹. Está absolutamente contraindicado su uso en pacientes con grapas ferromagnéticas de aneurismas cerebrales, cuerpos extraños metálicos en la órbita, marcapasos cardíacos e implantes cocleares. También hay varias contraindicaciones relativas al uso de RM.

Sin embargo, la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser la técnica más sensible en la valoración de los cartílagos laríngeos afectados si bien su especificidad es menor al no poder diferenciar entre invasión tumoral y cambios inflamatorios, sobreestimando y sobreestadiando lesiones^{14, 33, 52, 53, 54, 55}. Además, hemos de considerar que si bien la RM es más sensible que el TC (89-94% Vs 66-67%), el TC es más específico que la RM (87-94% Vs 74-84%), lo que supone una exactitud global de la prueba similar entre TC (82-85%) y RM (80-86%), sin diferencias significativas^{5, 57, 58}.

Por la menor especificidad de la RM y por la mayor disponibilidad y rapidez de la TC, ésta es la prueba de imagen más utilizada para la evaluación de las estructuras profundas en pacientes diagnosticados de neoplasias de laringe en la mayoría de las instituciones, consiguiéndose imágenes con excelente resolución. Proporciona la información necesaria sobre tamaño y extensión del tumor y situación de los ganglios. Cuando se realiza e interpreta con rigor y prestando atención a los detalles, la información obtenida con TC basta para asegurar que la opción terapéutica, planteada en base a la exploración clínica, es adecuada.

La TC se usa en la evaluación de neoplasia de cabeza y cuello desde los años setenta. Antes de su introducción, raramente se diagnosticaba la invasión cartilaginosa previa al acto quirúrgico¹⁴.

Aunque la TC puede demostrar la invasión cartilaginosa de una manera precisa en aquellos tumores con diseminación extralaríngea, no sucede lo mismo con lesiones precoces⁵³. De esta manera, varios autores han señalado las limitaciones de la TC en la detección de la invasión del cartílago^{59, 62}.

Curtin³⁰ observó que, con frecuencia, el cartílago tiroides se encuentra parcialmente calcificado y osificado, lo que dificulta la determinación de invasión tumoral precoz, debido a que el tumor puede tener exactamente la misma apariencia que el cartílago no calcificado, pudiendo existir además asimetría. Con anterioridad, el mismo autor³¹ afirmó que la **presencia de tumor extralaríngeo y la lisis cartilaginosa** son los criterios aceptados como ciertos para determinar la invasión

cartilaginosa mediante TC, siendo además los criterios que presentan mejor relación entre sensibilidad y especificidad^{56, 36}.

Se han empleado signos adicionales para ayudar a incrementar la sensibilidad de la TC. De tal manera que, algunos autores afirman que la **esclerosis asimétrica**^{63, 65} de los cartílagos es un signo precoz de invasión sin embargo, en los cartílagos cricoides y aritenoides puede indicar también proximidad del tumor. Este signo empleado como criterio radiológico aumenta la sensibilidad, si bien disminuye la especificidad. También se ha sugerido la esclerosis del cartílago tiroides como posible indicador de infiltración tumoral^{66, 67}.

En el trabajo de González¹⁴ se comparó el diagnóstico radiológico mediante TC con el diagnóstico anatomopatológico de la pieza tumoral. Estudiando la invasión cartilaginosa se comprueba que, al considerar como signos de infiltración tumoral la presencia de tumor extralaríngeo y la lisis o erosión de todos los cartílagos, se obtiene una sensibilidad del 41% y una especificidad del 93%. Si añadimos la esclerosis asimétrica del cartílago tiroides y esclerosis aplicada a cricoides y aritenoides, la sensibilidad se incrementa hasta un 53% y la especificidad se mantiene en el 93%. En el estudio de los diferentes cartílagos por separado, la mayor sensibilidad la presenta el cartílago cricoides. Aún así, hay un porcentaje de pacientes que no son diagnosticados.

Zbaren y Becker^{36, 56} proponen otros criterios que, aplicados al cricoides y aritenoides, mejoran la especificidad aunque son poco sensibles:

- Tumor adyacente al cartílago no osificado.
- Contorno serpinginoso.
- Obliteración de la grasa medular.

En el estudio de los procesos tumorales laríngeos podemos dividir los signos radiológicos de sospecha de infiltración cartilaginosa en tres tipos^{64, 68}:

A- Signos de certeza:

- Imagen de explosión cartilaginosa con fragmentación producida por el tumor.
- Visualización de la masa tumoral en el espesor del cartílago laríngeo con discontinuidad de láminas interna y externa, especialmente en tiroides y cricoides.

B- Signos de sospecha:

- Deformidad cartilaginosa. Asimetría por abombamiento.
- Presencia de masas hipodensas en los espacios paralaríngeos en contigüidad con la lámina interna tiroidea.
- Pérdida de convexidad del aritenoides.
- Engrosamiento cartilaginoso con masa tumoral en la comisura anterior⁶⁹.

C- Signos equívocos:

- Contacto directo tumor-cartílago.
- Desplazamiento cartilaginoso.
- Asimetría en la calcificación con densidad de partes blandas.
- Irregularidades en el contorno de cricoides y tiroides.

Curtin y Som aconsejan utilizar el contraste intravenoso radiopaco, que a pesar de tener un patrón de captación más irregular y más tardío, pretende solucionar el problema de igual atenuación que presentan las adenopatías y los grandes vasos. Los tumores de laringe no suelen captar contraste^{31, 72, 73}.

1.4 CARTILAGOS DE LA LARINGE

1.4.1 OSIFICACIÓN Y CALCIFICACIÓN DE LOS CARTÍLAGOS LARINGEOS

La calcificación de los cartílagos laríngeos es un hecho bien conocido que, desde el punto de vista de este trabajo, reviste una importancia singular por dos motivos fundamentales:

- Las áreas de calcificación son más fácilmente permeables para la invasión tumoral^{48, 49, 74, 75}.
- La calcificación cartilaginosa puede ser motivo de confusión para la interpretación radiológica. Incluso un proceso metastásico calcificante en el espesor de un cartílago y en ausencia de manifestaciones clínicas que sugieran su origen tumoral no se puede diferenciar de una osificación fisiológica⁷⁶.

El esqueleto laríngeo está formado por estructuras que inicialmente están compuestas por cartílago hialino. Durante el envejecimiento, los cartílagos corniculado y cuneiforme, el cartílago epiglótico y el ápice del cartílago aritenoides, se transforman en cartílago elástico. Los cartílagos tiroides, cricoides, triticeo y la mayor parte del aritenoides continúan siendo de cartílago hialino, pudiendo sufrir procesos de calcificación, osificación endocondral o ambos. El cartílago elástico nunca se osifica^{77, 78, 79}.

Frecuentemente utilizamos los términos de calcificación y osificación como sinónimos, sin embargo la calcificación siempre precede a la osificación cuando el cartílago se transforma en hueso⁷⁸. Estos procesos han sido ampliamente estudiados desde los primeros trabajos de Segond⁸⁰ y Chievitz⁸¹.

La mineralización y la diferenciación sexual final de los cartílagos de la laringe suceden habitualmente después del final de la adolescencia. Otros cartílagos del cuerpo humano, incluyendo el de la primera costilla y los cartílagos bronquiales

también comienzan a mineralizarse y osificarse en este momento. Tanto en hombres como en mujeres, la osificación comienza a la edad de 18 a 25 años en la parte posterior del cartílago tiroides y algo más tarde en el cartílago cricoides y aritenoides. La osificación del cartílago tiroides es mayor a partir de la tercera década de la vida comparada con las dos primeras. En torno a los 65 años, estos cartílagos pueden estar completamente transformados en hueso en el hombre^{76, 79, 82, 83}. Sin embargo, este proceso no sucede siempre así, encontrando en la bibliografía casos de osificación del cartílago tiroides durante el primer año de la vida⁸⁴ e incluso durante los primeros ocho meses⁸.

Existe diferencia en el proceso de osificación entre hombres y mujeres. El proceso de osificación comienza en el mismo momento independientemente del sexo, sin embargo, la frecuencia de osificación en tiroides y cricoides es mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad por igual en los dos sexos. En el hombre, la osificación del cartílago tiroides puede ser completa al final de la vida, esto no sucederá en la mujer, en la que rara vez se osifica completamente persistiendo la mitad ventral del cartílago tiroides de composición cartilaginosa^{76, 79, 82, 83}.

El proceso de osificación cartilaginosa laríngea sigue una serie de pasos y un orden. De esta manera, comienza por una calcificación del cartílago seguida de una osificación endocondral, caracterizada por la destrucción del cartílago hialino y su posterior sustitución por tejido óseo. Muchos son los autores que han estudiado el proceso de osificación de los cartílagos de la laringe estableciendo diferentes patrones de calcificación-osificación. Con respecto al **cartílago tiroides**, varios autores coinciden en que la osificación suele comenzar en el borde posterior del margen inferior y el cuerno inferior del cartílago tiroides de forma simétrica^{76, 79, 82, 83}, llegando a explicar la extensión desde ese punto:

- Hatelý⁸⁵ describe los pasos de la osificación del cartílago tiroides. La osificación comienza en la parte inferior del tercio posterior de las láminas tiroideas y en el cuerno inferior. Le sigue la osificación de la porción superior del tercio posterior de la lámina tiroidea y se extiende a lo largo del margen inferior de los dos tercios anteriores de la lámina tiroidea (figura 1.4.1.1).

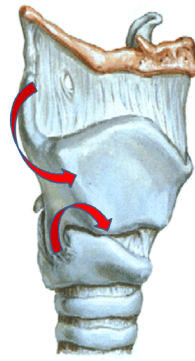


Figura 1.4.1.1. Osificación tiroidea según Hateley⁸⁵.

(Imagen tomada y modificada de Netter F.H. ⁸⁷)

- Von Glass y Pesch⁸⁶ describen cuatro puntos de osificación en el cartílago tiroideo: horizontal-caudal, vertical-lateral, vertical-medial y oblicuo. Proponen que la osificación de los cartílagos laríngeos se produce como consecuencia de la acción muscular sobre ellos, como consecuencia de un mecanismo de estrés (figura 1.4.1.2).



Figura 1.4.1.2. Osificación tiroidea según Von Glass

y Pesch⁸⁶. (Imagen tomada y modificada de Netter F.H. ⁸⁷)

- Harrison y Denny⁴¹ afirman que, la osificación del cartílago tiroideo comienza en su borde posterior, cerca del cuerno inferior y desde ahí, avanza hacia la línea media por el borde inferior y hacia el cuerno superior por el borde posterior. De esta manera, se dejan una isla de material cartilaginoso no osificado en cada lámina tiroidea (figura 1.4.1.3).

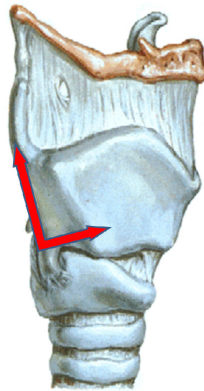


Figura 1.4.1.3. Osificación tiroidea según Harrison y Denny⁴¹. (Imagen tomada y modificada de Netter F.H.⁸⁷)

Con respecto al cartílago **cricoides**, la osificación comienza en el borde superior de la lámina posterior, justo por delante de la articulación cricoaritenoides, avanzando desde ambos lados a lo largo de las inserciones musculares hacia la línea media por el borde superior del cartílago. El arco anterior del cartílago cricoides es la última parte en osificarse, sin embargo, la edad en la que sucede esto no ha sido documentada^{8, 85, 41} (figura 1.4.1.4).

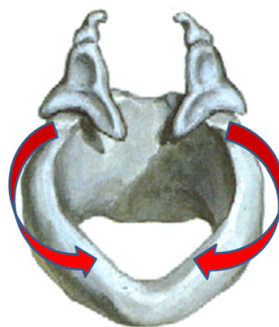


Figura 1.4.1.4. Osificación cricoidea según Harrison y Denny⁴¹; Hateley⁸⁵ y Fatterpekar⁸. (Imagen tomada y modificada de Netter F.H.⁸⁷)

En el cartílago **aritenoides**, la más temprana evidencia de osificación en estudios histológicos se comprobó a finales de la segunda década de la vida o a principios de la tercera. La osificación comienza en la apófisis muscular y se extiende hacia adelante. Con el envejecimiento se aprecia una osificación del ápex, del cuerpo y de la apófisis muscular. No se ve osificación en la apófisis vocal. Estudios histológicos han demostrado que la apófisis vocal está formada por cartílago elástico y por lo tanto no sufre osificación^{8, 33, 34}.

Por otro lado, en un estudio en el que se comparó los hallazgos en TC con las piezas de anatomía patológica estudiadas mediante sección seriada de órgano completo de laringe, se apreció que el proceso de osificación laríngeo es completamente impredecible, presentando una gran variabilidad en el proceso de osificación del cartílago tiroides y, siendo menos variable en el cartílago cricoides y en el cartílago aritenoides. Este estudio demostró cómo la tabla interna y la tabla externa del mismo cartílago tiroides no seguían el mismo patrón de osificación e incluso no se apreció simetría de osificación entre la lámina izquierda y la lámina derecha. De acuerdo con los autores, el carácter impredecible del proceso de osificación convierte la valoración con TC en poco fiable⁶¹.

1.4.2 PATRONES HISTOLÓGICOS DE INVASIÓN CARTILAGINOSA

El cartílago es probablemente el tejido más resistente a la invasión tumoral hasta tal punto que se ha comprobado cómo la invasión cartilaginosa es rara si no hay metaplasia ósea u osificación cartilaginosa^{48, 49, 74, 75}. Varios son los factores que explicarían este comportamiento:

- Las características fisicoquímicas de la matriz cartilaginosa.
- El lento recambio celular del cartílago y la estabilidad biológica que conlleva.
- La producción por parte del cartílago de sustancias inhibitoras de la proliferación vascular inducida por el tumor, como es el factor antiangiogénico^{88, 89}.
- La presencia del pericondrio interno como barrera a la invasión. De tal manera que el tumor aprovecharía aquellas zonas con defecto de pericondrio para iniciar la invasión del cartílago.

La mayor predisposición del cartílago osificado a la invasión tumoral ha sido estudiada por numerosos autores^{1, 2, 3, 4, 40, 46, 48, 49, 90, 93}, que han elaborado diferentes teorías para explicar este comportamiento:

- La capacidad por parte del tumor de producir factor angiogénico^{88, 94}, junto con la pérdida, por parte del cartílago, de producir factor antiangiogénico³.
- La osificación del cartílago supone la aparición de un entramado vascular que aprovecha el tumor para expandirse⁹³.
- Los tumores de cabeza y cuello producen sustancias similares a la prostaglandina con capacidad osteoclástica sobre el cartílago osificado⁷⁴. Esta actividad osteoclástica por parte del tumor estimula la producción de hueso en el cartílago laríngeo acelerando el proceso^{47, 48, 49}.
- Igualmente, la osificación laríngea se ve acelerada por la producción por parte del tumor de fosfatasa alcalina que hidrolizan la fosfatasa, capaz de inhibir la mineralización ósea.

El papel del pericondrio interno como barrera del cartílago, impidiendo su invasión, es fundamental^{59, 60}. De tal manera que se aprovecharan aquellas zonas de ausencia de pericondrio para iniciar la invasión del cartílago. Estas zonas débiles deficientes de pericondrio se corresponden con puntos de inserción de tendones y membranas laríngeas en el esqueleto cartilaginoso. Además, la inserción de potentes músculos hacen de estos puntos zonas de mayor estrés, lo que estimula su osificación. En otras palabras, los puntos de infiltración cartilaginosa coinciden con zonas de osificación frecuentemente relacionadas con puntos de inserción de musculatura laríngea^{3, 40}. Los autores describen cinco zonas del esqueleto laríngeo susceptibles de sufrir estos cambios:

- En la unión del cuarto anterior de la lámina tiroidea con los tres cuartos posteriores, punto de inserción del músculo tiroaritenoso (músculo más frecuentemente invadido por el cáncer glótico).
- La comisura anterior, donde se inserta el tendón de la comisura anterior.
- El borde posterior del cartílago tiroideo que se ve frecuentemente infiltrado por los tumores de seno piriforme. Este punto de invasión fue previamente descrito por Kirchner en 1969⁹⁰.
- Los tumores de la porción posterior de las cuerdas vocales tienden a invadir el aritenoides⁹¹. Cuando el aritenoides está invadido, generalmente el cricoides también lo está ya que las fibras de colágeno de la articulación cricoaritenosa se insertan en los cartílagos.
- Los tumores que alcanzan la membrana cricotiroidea tienden a invadir el borde superior del cartílago cricoides pues es donde se insertan⁴⁶.

Sin embargo, los tumores, independientemente del lugar de inserción muscular y ligamentosa, pueden producir la destrucción del pericondrio mediante la acción enzimática de las células inflamatorias del margen tumoral, en un proceso similar a la condritis que además suele asociar resorción y destrucción cartilaginosa^{47, 48, 49}.

Kirchner³ estudia los patrones de infiltración del esqueleto laríngeo mediante Sección Seriada de Órgano Completo en 185 laringes. Aprecia que, en los estadios precoces, la invasión cartilaginosa más frecuente ocurre en el tercio inferior del cartílago tiroideo y en el borde superior del cartílago cricoides, que corresponde con las zonas de osificación precoz. Posteriormente esta invasión progresa tanto superior como inferiormente hasta afectar la práctica totalidad de la zona osificada. En las fases iniciales la infiltración cartilaginosa sólo se da en zonas osificadas pero en fases más avanzadas de la enfermedad se produce la invasión del cartílago no osificado propiamente dicho (Figura 1.4.2.1).

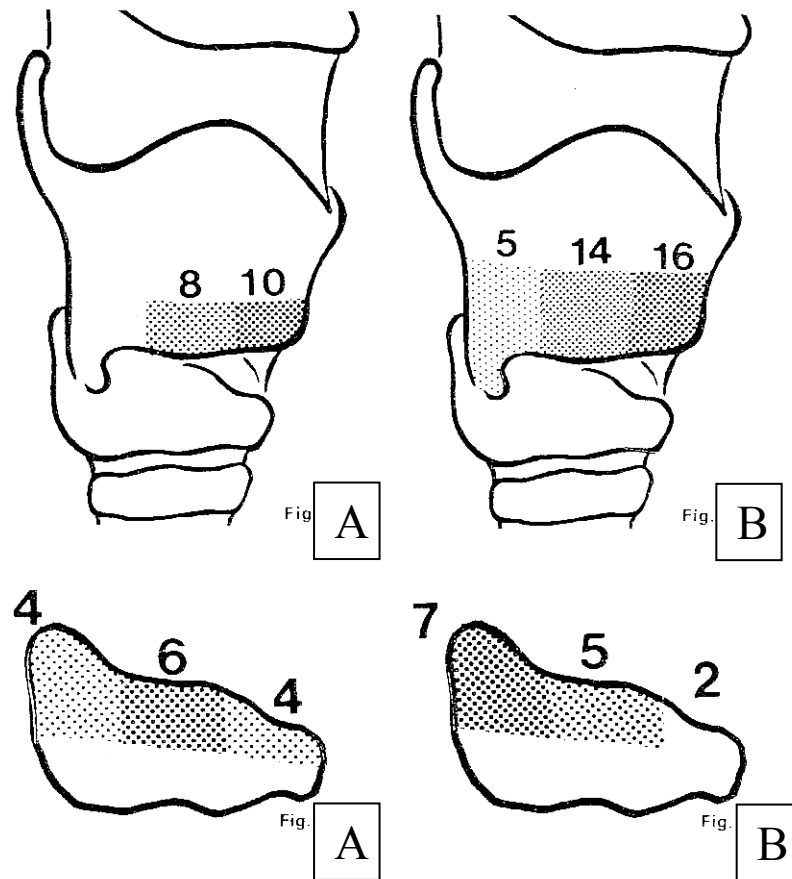


Figura 1.4.2.1: Patrón de infiltración cartilaginosa. A-Tumores gloto-subglóticos (13 casos): Los tercios medio y anterior del borde inferior del cartílago tiroides y la porción superior osificada del cartílago cricoides son las zonas más frecuentemente invadidas. B-Tumores transglóticos (28 casos): Las invasiones suceden en el borde inferior osificado del tiroides y la porción dorsal del cricoides³.

En otro artículo, el mismo autor⁹² analiza 51 tumores de seno piriforme de los que 22 casos presentaron infiltración o destrucción de los cartílagos laríngeos tiroides o cricoides. En todos estaba afectada la pared lateral del seno piriforme. En 20 casos la invasión del cartílago se produjo en el borde posterior del ala tiroidea. En otros dos casos el cartílago cricoides estaba afectado como extensión de la lesión desde el ala tiroidea (Figuras 1.4.2.2 y 1.4.2.3).

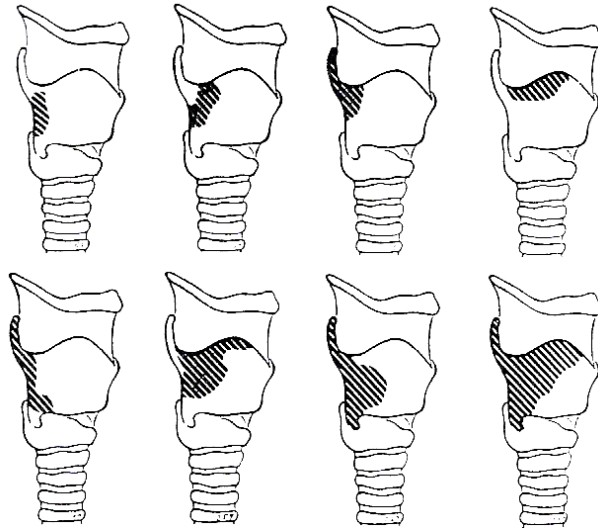


Figura 1.4.2.2: Patrón de invasión del cartilago tiroides en el cáncer de seno piriforme (20)⁹².

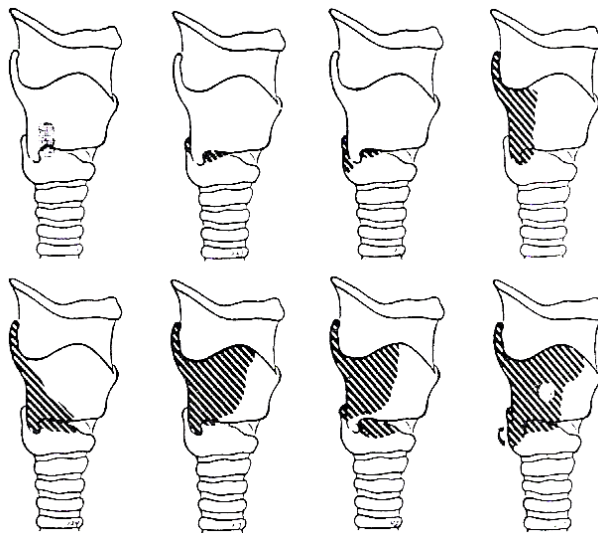


Figura 1.4.2.3: Patrón de invasión del cartilago cricoides en el cáncer de seno piriforme⁹².

Kirchner igualmente observó la marcada resistencia del pericondrio a la invasión tumoral incluso en aquellas zonas donde envuelve cartílago osificado, describiendo casos de expansión tumoral en el espesor del cartílago entre pericondrios intactos. Este tipo particular de invasión también ha sido descrito por Yeager^{60, 61} y Micheau⁴, en el sería muy difícil establecer la extensión concreta de la lesión ya fuese intraoperatoriamente o mediante técnicas de imagen ya que existiría lesión más allá de los límites visibles del tumor.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de laringe es uno de los tumores malignos más frecuente de cabeza y cuello y España es de los países con mayor incidencia del mundo^{95, 96, 97, 98, 99}. Supone el 2,4% de todos los cánceres nuevos diagnosticados y el 2,1% de las muertes producidas por tumores malignos, ocupando el sexto lugar en la mortalidad por cáncer en España en los varones y el vigesimotercero en las mujeres^{9, 95, 97, 98, 112, 101}.

La invasión del esqueleto cartilaginoso ha sido valorada de forma distinta por múltiples autores^{4, 6, 17, 18, 27, 43, 47, 48, 49, 102, 104, 244}. Determinar la presencia de infiltración cartilaginosa resulta fundamental en el carcinoma epidermoide de laringe. Por un lado, es un condicionante terapéutico pues su presencia es considerada por la mayoría de los autores como contraindicación para cirugías conservadoras^{7, 9, 10, 11, 12, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 268} así como para tratamientos radioterápicos y quimiorradioterápicos^{7, 15, 16, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39}. Por otro lado, la infiltración cartilaginosa es clásicamente considerada un factor de mal pronóstico^{1, 2, 3, 15, 16, 22, 24, 27, 32, 40, 43, 44}.

De esta importancia de la infiltración del cartílago surge la necesidad del autor de poder establecer, en una población con una alta prevalencia de carcinoma epidermoide de laringe, la incidencia y patrones de infiltración cartilaginosa así como sus posibles indicadores clinicopatológicos y radiológicos con el fin de lograr una correcta planificación terapéutica. Por otro lado resulta de vital importancia determinar como la infiltración cartilaginosa condiciona el pronóstico.

HIPÓTESIS

3.- HIPÓTESIS

La infiltración cartilaginosa puede ser predicha mediante la utilización de indicadores clínicos, anatomopatológicos y radiológicos.

La infiltración de los cartílagos laríngeos en el momento de la extirpación del tumor constituye un factor pronóstico independiente de la supervivencia específica por cáncer de laringe y de la recidiva tumoral.

OBJETIVOS

4.- OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es dilucidar algunos de los aspectos controvertidos respecto al papel de la infiltración cartilaginosa por el cáncer de laringe:

1. Caracterización clínica, anatomopatológica y radiológica de la invasión cartilaginosa, identificando las formas con mayor probabilidad de infiltración del cartílago.
2. Establecer los diferentes patrones histológicos de invasión cartilaginosa.
3. Estudio de la efectividad del TC en el estudio de la invasión del cartílago.
4. Influencia de la invasión cartilaginosa en la supervivencia global.
5. Influencia de la invasión cartilaginosa sobre la supervivencia específica por cáncer de laringe.
6. Influencia de la invasión cartilaginosa sobre la presencia de recidiva tumoral.

Para ello, hemos estudiado una serie de 161 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe e hipofaringe de los que se conoce su exploración clínica previa, los resultados de la exploración radiológica (TC), el análisis anatomopatológico mediante estudio de sección seriada de órgano completo y la evolución de todos nuestros pacientes tras cinco años de seguimiento. El objeto de nuestro estudio será la infiltración de los cartílagos considerados clásicamente como esqueleto laríngeo prestando mayor atención al tiroides y cricoides.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. MATERIAL

5.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohorte clínica retrospectiva.

5.1.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Pacientes con tumoración de laringe y/o hipofaringe seleccionados de la base de datos oncológica del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid pertenecientes al Área 7 de Salud de la Comunidad de Madrid y otros pacientes derivados por ser éste centro de referencia .

5.1.3 PERIODO DEL ESTUDIO

Periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1995 y el 31 de Diciembre de 2000. El seguimiento se realiza desde el momento que comienza el estudio hasta el final del mismo en diciembre de 2006.

5.1.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se siguieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide en cualquiera de sus variantes anatomopatológicas.
- Localización tumoral en laringe y/o hipofaringe.

- Únicamente se incluyeron los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa con o sin radioterapia y/o quimioterapia adyuvante.
- Pacientes no tratados previamente por carcinoma de cabeza y cuello.
- Pacientes en los que la pieza quirúrgica fue incluida en estudio de Sección Seriada de Órgano Completo.

5.1.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos del estudio:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico diferente al de carcinoma epidermoide (sarcomatoide, verrucoso, papilomatoso o lesión preneoplásica (displasia leve, moderada o severa)).
- Pacientes con dos o más tumores primarios sincrónicos de cabeza y cuello (laringe y otra localización de cabeza y cuello).
- Pacientes sometidos a protocolo de conservación de órgano fallido que precisan cirugía de rescate.
- Pacientes clasificados como inoperables o incurables.
- Pacientes sin seguimiento conocido posterior al alta hospitalaria.

5.1.6 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realiza un muestreo consecutivo de todos los pacientes valorados por la Sección de Oncología del Servicio de O.R.L. del Hospital Clínico San Carlos en función de los criterios de inclusión y exclusión durante el periodo del estudio.

5.2 VARIABLES Y MÉTODO CLÍNICO

5.2.1. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

De la base de datos Oncológica se obtuvo información de todos los pacientes tratados por el Servicio de ORL durante el periodo del estudio. Obtuvimos datos referentes a la filiación del paciente; antecedentes personales y familiares; localización y descripción de la lesión; fecha y resultado de la biopsia; tipo de cirugía realizada; tratamiento adyuvante (quimioterapia y/o radioterapia); seguimiento del paciente identificando la presencia de recidivas o persistencias tumorales locales, regionales o a distancia y el tratamiento empleado; fecha y estado de la última revisión; fecha del alta así como fecha y causa (tumoral o no) del exitus.

A través del Archivo de Documentación Clínica y la Unidad de Codificación de Historias Clínicas del Hospital así como del programa informático "Paciente", se accedió a la Historia Clínica de todos los pacientes del estudio. El protocolo de estudio incluyó revisión minuciosa de: Historia de Otorrinolaringología y de aquellas abiertas por otras especialidades; estudio preanestésico (riesgo ASA); registros del ingreso del paciente a cargo de ORL y otras especialidades así como los diferentes informes de alta. De esta manera se completó la información correspondiente a los hábitos tóxicos (cuantitativo y cualitativo), antecedentes personales, cirugía laríngea previa (no oncológica), duración de la cirugía, cirujano, tipo de cierre faríngeo, días de ingreso y complicaciones postquirúrgicas.

Consideramos la fecha de inicio del estudio de cada paciente la fecha de la intervención quirúrgica ya que es el momento en el que comienza el estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas.

Se realizó seguimiento activo en las revisiones periódicas de los pacientes en las consultas externas de Oncología ORL cada mes el primer año, cada tres meses durante el segundo y tercer año, cada seis meses durante el cuarto y quinto año y anualmente desde entonces hasta el momento de cierre del estudio en diciembre de 2006. En cada revisión se practicó fibrolaringoscopia indirecta y palpación cervical,

con radiografía de tórax y analítica cada seis meses. Ante sospecha de recidiva se realizó TC y biopsia de la zona sospechosa.

En aquellos casos que se perdió el seguimiento de los pacientes sin causa identificada se realizó una encuesta telefónica para la recuperación de datos siempre que se pudo contactar con el propio paciente, familiares o conocidos.

Fueron revisadas 275 fichas oncológicas e historias clínicas de pacientes tratados por carcinoma epidermoide de laringe entre 1995 y 2000. 161 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los datos de cada paciente fueron reflejados en una hoja de recogida de datos (figuras 5.2.1 y 5.2.2) previa a su introducción en una base de datos de Microsoft Access diseñada para tal fin. A partir de ellos se crearon otros datos como periodo de ingreso, supervivencia, periodo libre de enfermedad...

5.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

Tras la revisión de la Base de Datos Oncológica y de la Historia Clínica se registraron las siguientes variables:

Filiación:

1. Nombre
2. Número de Historia Clínica.
3. Número de Biopsia (Nbiop): Cada muestra estudiada por el Servicio de Anatomía Patológica es registrada con el año de recogida y un número.
4. Hábito tabáquico: Tipo de tabaco y forma de consumo. Si ésta era cigarrillos, se recogió la cantidad.
5. Ingesta de alcohol: Recogida en forma de gramos de alcohol según la fórmula:

Gramos de alcohol puro ingerido= graduación x cantidad ingerida (ml ó cc) x 0,8 / 100

6. Cirugía laríngea previa.
7. Clasificación ASA del estado físico.

Tumor:

1. Localización Tumoral.
2. Descripción tumoral y movilidad laríngea

Tratamiento:

1. Tratamientos previos:
 - a. Traqueotomía urgente previa.
 - b. Radioterapia y/o quimioterapia previa.
2. Tratamiento quirúrgico:
 - a. Fecha de la cirugía.
 - b. Duración de la cirugía.
 - c. Cirujano.
 - d. Cirugía laríngea mediante técnicas radicales o funcionales:
 - i. Cordectomía por laringofisura.
 - ii. Cordectomía láser.
 - iii. Laringectomía frontal anterior.
 - iv. Laringectomía fronto lateral.
 - v. Hemilaringectomía.
 - vi. Laringectomía horizontal supraglótica.
 - vii. Laringectomía horizontal vertical.
 - viii. Laringectomía total.
 - e. Vaciamientos ganglionares cervicales funcionales o radicales en función del T y N clínico.
 - f. Tipo de cierre faríngeo en las laringectomías y faringolaringectomías:
 - i. Puntos sueltos.
 - ii. Sutura continua de ida y vuelta.
 - iii. Cierre mecánico.
 - iv. Colgajo miocutáneo de pectoral mayor.
3. Radioterapia postoperatoria complementaria si existían metástasis cervicales en los vaciamientos, traqueotomía de urgencia, invasión de los tejidos prelaríngeos o bordes de resección infiltrados por el tumor.

Ingreso:

1. Complicaciones postquirúrgicas: Revisión de los registros del paciente durante el ingreso posterior al tratamiento quirúrgico:
 - a. Hemorragia postoperatoria.
 - b. Hematoma cervical.
 - c. Linforragia.
 - d. Infección de la herida.
 - e. Necrosis del colgajo.
 - f. Faringostoma (día de apertura y cierre).
2. Día de tolerancia oral.
3. Fecha de alta hospitalaria.

Resultados de Anatomía Patológica:

1. Tipo Histológico.
2. Grado de diferenciación:
 - a. Bien diferenciado.
 - b. Moderadamente diferenciado.
 - c. Poco diferenciado.
3. Bordes de resección:
 - a. Positivos.
 - b. Negativos.
4. Adenopatías:
 - a. Unilateral
 - b. Contralateral
 - c. Bilateral.
 - d. N° Derechas:
 - e. N° Izquierdas:
 - f. Ruptura capsular:
5. pTNM: todos los tumores fueron clasificados siguiendo la clasificación TNM patológica (pTNM) a partir de los estudios histopatológicos de sección seriada de la pieza tumoral:
 - a. pT: Tis, T1, T2, T3 y T4.
 - b. pN: N0, N1, N2 y N3.
 - c. pM: M0, M1 y Mx.

Evolución:

1. Recidiva/persistencia tumoral (R/P): se considera recidiva tumoral al nuevo diagnóstico de carcinoma epidermoide en el lecho tumoral inicial (recidiva local), en ganglios cervicales no extirpados (recidiva loco-regional) o en un órgano diferente a la laringe sin conexión anatómica (metástasis a distancia). La recidiva tumoral antes de cuatro meses, es considerada como persistencia tumoral (tumor residual).

- a. Fecha de R/P.

- b. Localización:

1. Local:

- a. Glótica;
 - b. Subglótica;
 - c. Supraglótica;
 - d. Transglótica;
 - e. Seno piriforme.

2. Regional ganglionar.

3. Loco-regional.

4. Metástasis.

- c. Tratamiento R/P:

- I. Paliativo.

- II. Radioterapia (Rt^a).

- III. Quimioterapia (Qt^a).

- IV. Cirugía.

- V. Tratamiento postoperatorio: Qt^a/Rt^a/Qt^a+Rt^a.

2. Remisión: Ausencia de tumor:

- a. Remisión completa: Pacientes libres de tumor tras cinco años de seguimiento posterior al tratamiento.

- b. En remisión: Pacientes libres de tumor sin haber cumplido cinco años desde el tratamiento.

- c. Fecha de la última cita.

- d. Fecha del alta.

- e. Periodo libre de enfermedad: se definió como:

- I. En los pacientes vivos sin recidiva tumoral, tiempo transcurrido entre la cirugía y la fecha de la última revisión.
 - II. En los pacientes que murieron por causas diferentes al carcinoma de laringe, el tiempo transcurrido entre la cirugía y el fallecimiento.
 - III. En los enfermos con recurrencia de la enfermedad, tiempo transcurrido entre la cirugía y el diagnóstico de recidiva tumoral (entendido como la fecha de la biopsia, PAAF o intervención quirúrgica).
 - IV. En los pacientes que presentan una recidiva tumoral antes de cuatro meses, se considera la lesión como persistencia tumoral (tumor residual) y no recidiva por lo que el tiempo libre de enfermedad será igual a cero.
- f. Segundo tumor maligno: aparición de una nueva neoplasia maligna cuando hayan pasado cinco años entre el primero y el segundo o si ocurre simultáneamente:
- I. Si entre el segundo tumor y el tumor primario existe tejido sano.
 - II. La posibilidad de una metástasis a distancia ha sido descartada.
 - III. Localización pulmonar de distinta estirpe histológica.
3. Éxitus: Registramos el estatus vital de cada paciente (vivos o muertos) a fecha de cierre del estudio (Diciembre de 2006).
- a. Fecha del éxitus:
 - b. Se registra la causa de la muerte:
 - I. Carcinoma de Laringe.
 - II. Otras causas
 - c. Supervivencia global: se denomina así al tiempo transcurrido entre la cirugía y la última revisión si el paciente vive (aunque haya presentado recidiva) o la fecha del fallecimiento.
4. Perdido: Paciente del que se desconoce su evolución (en remisión con seguimiento, recidiva/persistencia con seguimiento, éxitus) y con el que no se ha podido contactar.

Figura 5.2.1: Hoja protocolizada de recogida de datos clínicos. Cara A.

FILIACIÓN			
Nombre:		NHC:	Nbiop:
Sexo:	F	Nacimiento:	Edad:
Alcohol Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fumador Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cigarrillos <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/> rubio <input type="checkbox"/> negro <input type="checkbox"/> N°
Cirugía laríngea previa Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	ASA:	Charlson:	
TUMOR			
Localización			
Supraglótico <input type="checkbox"/> Glótico <input type="checkbox"/> Transglótico <input type="checkbox"/> Seno piriforme <input type="checkbox"/>			
TNM: T :	N:	M:	Estadio:
TRATAMIENTO			
Tratamiento previo:			
Traqueotomía previa: <input type="checkbox"/>			
Rt previa: <input type="checkbox"/>			
Qt previa (inducción): <input type="checkbox"/>			
Qt + Rt previa <input type="checkbox"/>			
Tratamiento quirúrgico: <input type="checkbox"/>		Fecha de cirugía:	Duración de cirugía:
Corpectomía láser <input type="checkbox"/>		Cierre faríngeo (LT y FLT):	
Tipo: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>		Puntos sueltos <input type="checkbox"/>	
Corpectomía abierta <input type="checkbox"/>		Sutura continua <input type="checkbox"/>	
Ampl. arit <input type="checkbox"/>		Mecánica <input type="checkbox"/>	
Ampl. CA <input type="checkbox"/>		Colgajo PM <input type="checkbox"/>	
LSG <input type="checkbox"/>		Cirugía cervical:	
LHV <input type="checkbox"/>		VFD: <input type="checkbox"/> VFI: <input type="checkbox"/>	
Hemilaringectomía <input type="checkbox"/>		VRD: <input type="checkbox"/> VRI: <input type="checkbox"/>	
Supracricoidea <input type="checkbox"/>			
Subpericondrica <input type="checkbox"/>			
LT: estándar <input type="checkbox"/>			
Ampliada a base lingual <input type="checkbox"/>			
Ampliada a SP <input type="checkbox"/>			
Ampliada a traq <input type="checkbox"/>			
Ampliada a G. Tir <input type="checkbox"/>			
FLT <input type="checkbox"/>			
Días de ingreso:			
Tratamiento postquirúrgico: Rt <input type="checkbox"/> Qt <input type="checkbox"/> Qt + Rt <input type="checkbox"/>			
COMPLICACIONES:			
Hemorragia Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Infección de la herida Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Hematoma Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Necrosis del colgajo Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Linforragia Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Faringostoma: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
RESULTADOS AP:			
Tipo:			
Grado diferenciación bien <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> poco <input type="checkbox"/>			
Bordes de resección: positivos <input type="checkbox"/> negativos <input type="checkbox"/>			
Adenopatías: Unilateral <input type="checkbox"/> Contralateral <input type="checkbox"/> Bilateral <input type="checkbox"/>			
Nº: Dcho ___ / ___ Izdo: ___ / ___ Rupturacapsular <input type="checkbox"/>			

Figura 5.2.2: Hoja protocolizada de recogida de datos clínicos. Cara B.**EVOLUCIÓN**

1. Persistencia tumoral ☐ Recidiva ☐
Local ☐ regional ☐ loco-regional ☐ Mtx ☐
2. Remisión:
En remisión ☐
Remisión completa ☐
Fecha del alta:
Fecha última cita:
Periodo libre de enfermedad:
3. Éxito ☐
Fecha Éxito:
Causa Éxito: Carcinoma de Laringe ☐ Otra ☐ _____
4. Perdido: ☐

Ttº 1ª RECIDIVA/PERSIST

Fecha de Recidiva/Persistencia:

Periodo libre de enfermedad:

Localización:

Local: ☐GI ☐SuprG ☐SubG ☐TG ☐SP ☐Regional Cervical: ☐Locorregional: ☐

Tratamiento

Paliativo ☐Quimioterapia ☐Radioterapia ☐Cirugía ☐ Fecha Cgia-Corpectomía láser/abierta ☐-LSG ☐ -LHV ☐ -HL ☐-FLT ☐-LT ☐

-Vaciamentos:

VFD ☐ VFI ☐VRD ☐ VRI ☐Ttº posterior: Qtº ☐ Rtº ☐ QRtº ☐Bordes resección + ☐ - ☐

Adenopatías: ____ / ____

Ttº 2ª RECIDIVA/PERSIST

Fecha de Recidiva/Persistencia:

Periodo libre de enfermedad:

Localización:

Local: ☐GI ☐SuprG ☐SubG ☐TG ☐SP ☐Regional Cervical: ☐Locorregional: ☐

Tratamiento

Paliativo ☐Quimioterapia ☐Radioterapia ☐Cirugía ☐ Fecha Cgia-Corpectomía láser/abierta ☐-LSG ☐ -LHV ☐ -HL ☐-FLT ☐-LT ☐

-Vaciamentos:

VFD ☐ VFI ☐VRD ☐ VRI ☐Ttº posterior: Qtº ☐ Rtº ☐ QRtº ☐Bordes resección + ☐ - ☐

Adenopatías: ____ / ____

5.3. VARIABLES Y MÉTODO RADIOLÓGICO

5.3.1. RECOGIDA DE DATOS RADIOLÓGICOS

A un total de 134 pacientes se les realizó estudio de imagen mediante CT. Dada la menor disponibilidad de CT durante el periodo del estudio, en algunos pacientes no se consideró necesario la realización del mismo. El equipo empleado fue el “Toshiba XPEED CT Scanner”. El estudio se realiza mediante cortes axiales desde la base de la lengua hasta los primeros anillos traqueales. Las imágenes se deben obtener en un plano paralelo al de las cuerdas vocales por lo que se realizan cortes paralelos al ventrículo laríngeo. Si éste no se ve, los cortes se orientan con el hioides o los espacios discales C3-4 ó C4-5. La ventana empleada fue de partes blandas excepto para la valoración del cartílago que fue ósea. Los cortes fueron de 5milímetros de espesor con un intervalo de 3milímetros mientras el paciente sostiene la respiración. A nivel de la glotis, el espesor de los cortes fue de 3milímetros. Se emplea 80-100 mililitros de contraste yodado a una velocidad de infusión de 2,5 ml/seg. Se realizaron reconstrucciones en plano coronal y plano sagital.

Los datos se obtuvieron de los informes emitidos por el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid¹⁴. Evitando de esta manera, cualquier tipo de sesgo.

5.3.2. VARIABLES RADIOLÓGICAS

Se presta especial énfasis en la valoración de la invasión tumoral de aquellas zonas anatómicas clave:

1. Probable Invasión de Comisura anterior.
2. Probable Invasión de Cartílago tiroides.
3. Probable Invasión de Cartílago cricoides.
4. Probable Invasión de Cartílago aritenoides.
5. Probable Invasión del Espacio prelaríngeo.

5.4 VARIABLES Y MÉTODO ANATOMO-PATOLÓGICO

5.4.1. RECOGIDA DE DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

El procesamiento de las piezas quirúrgicas de laringectomía se realizó siguiendo el método de Sección Seriada de Órgano Completo descrito por Gabriel F. Tucker^{105, 106, 107}.

1. Tras la extirpación de la laringe se fotografían todas las piezas quirúrgicas tras abrir la laringe por línea media posterior en caso de laringectomía total.
2. Descripción minuciosa de la lesión tumoral a nivel macroscópico, recogido de los partes quirúrgicos.
3. Se detallaron por separado e inmediatamente después de la cirugía los bordes quirúrgicos de la pieza para conocer cuanto antes si existía infiltración por tumor.
4. Fijación de la pieza quirúrgica en formol al 10% durante cuatro días.
5. Decalcificación en ácido fórmico al 10% diluido en formol al 5% aproximadamente durante doce días, dependiendo del tamaño de la pieza y de la cantidad de cartílago calcificado/ osificado que contenga.
6. Corte seriado de la pieza con un grosor de 0,4 centímetros. Se realizaron cortes coronales y sagitales (ver posteriormente).
7. Inclusión de la pieza en bloques de parafina.
8. Sección de las piezas de los bloques de parafina mediante micrótopo con un grosor de 5 μ m.

9. Tinción de los cortes histológicos con hematoxilina eosina.
10. Estudio de cada una de las preparaciones del paciente al microscopio mediante el protocolo de recogida de datos.
11. Fotografiado de las preparaciones histológicas.

En general el tiempo aproximado de todo el proceso es de unas tres a cuatro semanas, dependiendo del tamaño de la pieza y de la técnica quirúrgica empleada.

La mayoría de las preparaciones fueron seccionadas siguiendo el plano coronal de Tucker. Esto se debe a que este plano nos da una visión general de todas las estructuras laríngeas ya que:

- Nos permite ver las estructuras anatómicas normales, que son fácilmente identificables en estos cortes.
- Podemos comparar las regiones afectadas con las no afectadas debido a que la diseminación de los tumores laríngeos ocurre fundamentalmente en sentido vertical, con la excepción del piso glótico.
- Los resultados obtenidos pueden compararse con los de otros autores que han investigado este campo pues la sección coronal de Tucker es la más ampliamente aceptada por los investigadores americanos.

No todas las piezas valoradas en este estudio fueron seccionadas siguiendo un plano coronal, se realizaron algunas excepciones. De esta manera las piezas de laringectomía supraglótica fueron seccionadas siguiendo el plano sagital, para la mejor valoración del espacio preepiglótico. Así, como algunos casos seleccionados de tumores que fueron estudiados mediante cortes transversales.

La recogida de datos de las piezas quirúrgicas revisadas se realizó siguiendo el protocolo de Barnes (Figura 5.4.2.1)¹⁰⁸ previa a su introducción en la base de datos de Microsoft Acces:

Figura 5.4.2.1: Hoja de recogida de datos del estudio anatomopatológico.

Nombre:	NHC:	NºBiopsia:	
Localización:	Intervención:		
Diagnóstico:	Grado de diferenciación: poco() Mod () Bien ()		
Diámetro máximo:	Espesor:		
Invas Vas: (Si)(No)	In Perineural: (Si)(No)		
Multinectrico: (Si)(No)	In situ: (Si)(No) Zonas de In situ:		
Mucosa no Neoplasica es: normal (norm); Queratosis sin displasia(QUE);			
Quertosis con displasia leve (Qlev), moderada (Qmod) o severa (Qsev).			
Márgenes: Libres (LIB); Infiltrados (INF) anterior (), posterior(), dcho(), Izdo(), No filiado ()			
Supraglotis:			
Epiglotis: Borde libre epiglotis (D) (I)	E. Suprahioidea: (D) (I)	E. Infrahioidea: (D) (I)	
Repliegue Aritenoepiglótico: (D) (I)	Seno Piriforme: (D) (I)		
Base de Lengua: (D) (I)	Vallecula: (D) (I)		
Espacio Preepiglótico (D) (I)	Lig Tiroepiglótico (D) (I)		
Ventrículo Laríngeo: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Banda Laríngea: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Tejidos Prelaríngeos (Si)(No)			
Glottis:			
Cuerda Vocal: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Ligamento Vocal: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Músculo vocal: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Musc Cricotiroideo: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Comisura Anterior (Si)(No)			
Espacio Paraglotico: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Lamina tiroidea: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
TIR: Infiltración Espesor: (Si) (No) (Completa)			
TIR: Infiltración Extensión: (1/3) (2/3) (3/3)			
TIR: Osificación Cartílago: (No) (Leve) (Moderada) (Severa)			
Cuerpo Cart Aritenoides: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Apófisis vocal Cartílago Aritenoides: (D) (I)	Músculo Cricoaritenideo: (D) (I)		
Subglottis:			
Subglottis: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Cart Cricoides: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
CRI: Infiltración Espesor: (Si) (No) (Completa)			
CRI: Infiltración Extensión: (1/3) (2/3) (3/3)			
CRI: Osificación Cartílago: (No) (Leve) (Moderada) (Severa)			
Lig Cricotiroideo:(D) (I)	Traquea: (D) (I)	Glan. Tiroides (Si)(No)	
Cono Elástico: Anterior (D) (I)	Media (D) (I)	Posterior (D) (I)	
Adenopatias:			
Ganglios Lado Derecho (G afectados/ G aislados):__/_			
Ganglios Lado Izquierdo (G afectados/ G aislados):__/_			
Diámetro del ganglio mayor:		Extensión extracapsular: (Si) (No)	

5.4.2. VARIABLES ANATOMO-PATOLÓGICAS

Dentro del protocolo de recogida de datos anatómo-patológicos de cada una de las piezas tumorales, para la realización de este estudio se presta especial atención a la infiltración de las siguientes estructuras:

1. infiltración cartilaginosa:
 - a. Tiroides.
 - b. Cricoides.
 - c. Aritenoides.
 - d. Epiglotis.
2. Infiltración del espacio preepiglótico.
3. Infiltración del espacio paraglótico a nivel supraglótico, glótico y subglótico.
4. Infiltración extralaríngea.
5. Volumen y espesor del tumor.
6. Presencia de adenopatías (Nº ganglios afectados/ Nº Ganglios totales), tamaño y extensión extracapsular.
7. Osificación cartilaginosa. Para el estudio del riesgo de invasión del esqueleto cartilaginoso en función del grado de osificación del cartílago laríngeo hemos tomado la Clasificación del Grado de Osificación del Cartílago Tiroides de Nakayama⁶, clasificando las piezas de laringectomía en tres grupos en función de la osificación de la superficie del cartílago (figura 5.4.2.2):
 - a. Osificación mínima, menos de 1/3 de la superficie del cartílago.
 - b. Osificación moderada, entre 1/3 y 2/3 del tejido cartilaginoso.
 - c. Osificación extensa, más de dos tercios de la superficie completa.

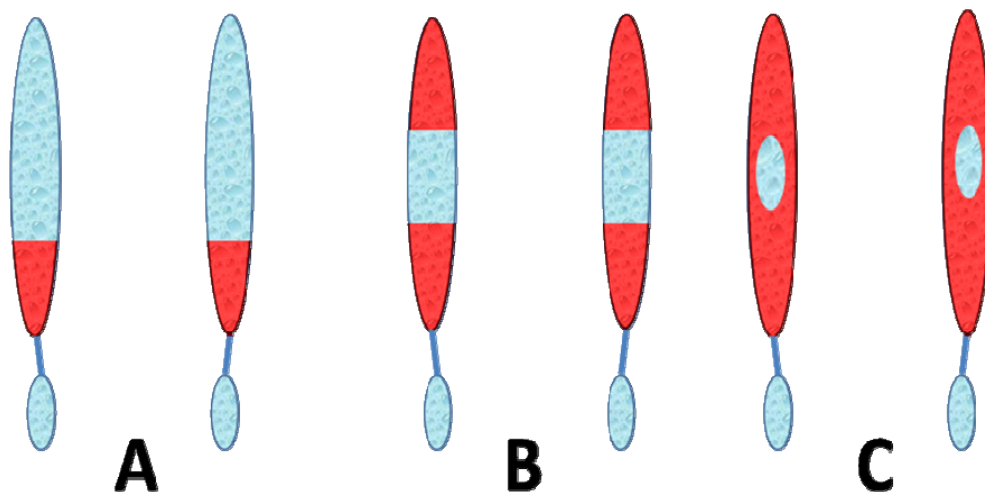


Imagen 5.4.2.2: Clasificación del Grado de Osificación del Cartílago Tiroides de Nakayama⁶. A: Mínima. B: Moderada. C: Extensa.

8. Grado de infiltración cartilaginosa: La infiltración del espesor del cartílago fue estudiada de dos maneras, atendiendo a la afectación a través del cartílago (infiltración horizontal, en sentido anteroposterior) y de la cantidad o espesor del cartílago (infiltración vertical, en sentido creaneocaudal).
 - a. Infiltración horizontal: Infiltración a través del cartílago:
 1. -No infiltración: ausencia de infiltración cartilaginosa.
 2. -Infiltración parcial: presencia de tumor en el cartílago sin atravesarlo.
 3. -Infiltración completa: el tumor que infiltra el cartílago logra atravesarlo.
 - b. La variable de infiltración vertical hace referencia a la extensión del cartílago que ha sido afectado por el tumor, para lo que realizamos una división del cartílago en tres tercios. La infiltración podrá ser:
 1. -Un tercio (1/3): infiltración localizada en un único tercio del cartílago.
 2. -Dos tercios (2/3): infiltración que afecta a dos tercios del cartílago.
 3. -Tres tercios (3/3): infiltración del cartílago en toda su extensión.

9. Patrones de Infiltración: Si realizamos una combinación de los dos tipos de clasificación de infiltración, (horizontal atravesando el cartílago o vertical infiltrando mayor o menor extensión de los cartílagos) podremos definir diferentes patrones de infiltración:

1. Infiltración transcartilaginosa: incluye aquellos pacientes que tienen una infiltración perforante del cartílago. Distinguimos tres grados (imagen 5.4.2.3):

- a. Infiltración transcartilaginosa focal: infiltración que atraviesa el cartílago ocupando un tercio de su extensión.
- b. Infiltración transcartilaginosa extensa: en este caso la infiltración que atraviesa el cartílago ocupa dos tercios de la extensión del mismo.
- c. Infiltración transcartilaginosa masiva: la infiltración atraviesa el cartílago y ocupa toda la extensión del cartílago.

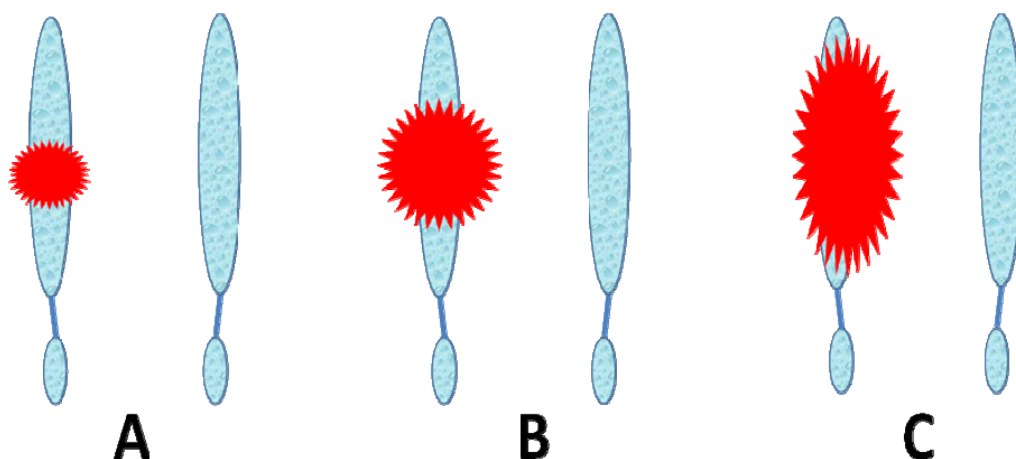


Imagen 5.4.2.3: Esquema de Infiltración transcartilaginosa. Visión coronal de los cartílagos laríngeos. A: Parcial. B: Extensa. C: Masiva.

2. Infiltración cartilaginosa parcial: aquellas infiltraciones en las que el tumor no logra atravesar completamente el cartílago, ésta estaría frenada en el espesor del mismo sin lograr superar los límites de la laringe (imagen 5.4.2.4):

- a. Infiltración cartilaginosa parcial focal: infiltración del cartílago sin lograr atravesarlo y que ocupa un tercio de su extensión.
- b. Infiltración cartilaginosa parcial extensa: la infiltración del cartílago ocuparía dos tercios de su extensión.
- c. Infiltración cartilaginosa parcial masiva: la masa tumoral ocupa prácticamente toda la extensión del cartílago pero no logra atravesarlo.

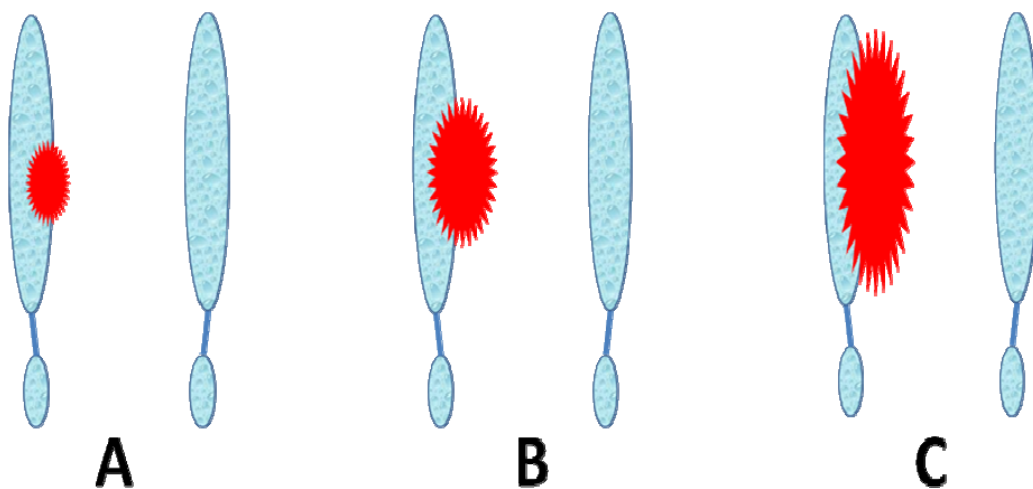


Imagen 5.4.2.4: Esquema de la Infiltración cartilaginosa parcial. Visión coronal de los cartílagos laríngeos. A: Focal. B: Extensa. C: Masiva.

3. No infiltración cartilaginosa estando el tumor en contacto con el cartílago (espacio paraglótico).

5.5 MÉTODO ESTADÍSTICO

5.5.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o su mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables que no siguen una distribución normal.

5.5.2 INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA

Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5.

5.5.3 EVALUACIÓN CLÍNICA E INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para cada una de las variables independientes para el estudio de los eventos mortalidad global, mortalidad específica por carcinoma de laringe y recidiva. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas y la mediana de la distribución junto a su intervalo de confianza. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).

Se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables explicativas o pronósticas.

Tasa de riesgo de un sujeto, con valores $X=(x_1; x_2; \dots; x_p)$ en las variables explicativas, en el instante t . Es la variable respuesta que se modeliza. Representa el riesgo de fallecer en el instante t , de los sujetos que tienen un determinado patrón de valores x en las variables explicativas. Función exponencial, cuyo exponente es la combinación lineal, sin término constante, de las p variables explicativas X_i .

Función de riesgo de referencia (“baseline” o “underlying hazard function”), que sólo depende del tiempo, llamada así porque representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas.

Se presentan las “razones de tasas” (hazard ratio, HR) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^β , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante t de los sujetos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables cuantitativas el incremento lineal de la tasa de riesgo cuando se incrementa la variable x en una unidad. Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. En variables policotómicas (más de dos categorías) una categoría se toma como referencia y por lo tanto, la HR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia. Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son sobre todo de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

Para cada uno de los tres eventos de estudio (mortalidad global, específica por cáncer de laringe y recidiva) se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con finalidad explicativa. Se trata de explicar como la afectación de los

cartílagos influye en cada uno de los eventos de estudio ajustando por aquellas variables que pudieran actuar como factores de confusión en la relación afectación del cartílago y cada uno de los eventos de estudio. De esta manera podremos aislar de manera independiente el efecto de la infiltración cartilaginosa.

Se seleccionaron para el análisis multivariado aquellas variables que se relacionan de manera significativa con el evento de estudio y aquellas clínicamente y/o biológicamente relevantes.

5.5.4 EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA TC

Se estudiaron los índices de validez diagnóstica de la TC para las variables infiltración del cartílago cricoides, tiroides y aritenoides, infiltración de la comisura anterior, de la prelaringe y de las adenopatías metastásicas, a partir del informe emitido en su día por el radiólogo correspondiente. Se empleó como “gold estándar” los resultados del informe del estudio de las piezas quirúrgicas mediante el método de Sección Seriada de Órgano Completo descrito por Tucker^{105, 106, 107}.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos negativos y positivos y los cocientes de probabilidad positivos y negativos junto a sus intervalos de confianza al 95%.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0.

RESULTADOS

6.- RESULTADOS

Presentamos, en primer lugar, la descripción de la población estudiada. A continuación se exponen los resultados de la infiltración cartilaginosa laríngea, estableciendo su caracterización tanto clínica, anatomopatológica como radiológica. Posteriormente analizamos los resultados sobre supervivencia global y específica por cáncer de laringe y sobre recidiva y persistencia tumoral.

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

De las 275 Historias Clínicas y fichas oncológicas que fueron revisadas, se seleccionó una población de 161 pacientes que se ajustaban los criterios de inclusión y exclusión.

Presentamos una población de 161 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide de laringe e hipofaringe tratados quirúrgicamente en la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre los años 1995 y 2000.

El 98,1% fueron varones con edades comprendidas entre los 34 y los 87 años, siendo la media de edad de 64 años y la desviación típica de 10,43. El 91,3% (147) eran fumadores, el tipo de tabaco más consumido fue negro (79%) y la forma de tabaco predominante fueron los cigarrillos (99,3%) frente a otras formas (puros, pipa), con una mediana de consumo de tabaco de 30 cigarrillos al día (RIQ 20,00: 40,00 cigarrillos/día) (Tabla 6.1.1).

De los 161 pacientes, el 63,4% de los pacientes (102) eran bebedores de alcohol, de los que 17 (10,6%) eran alcohólicos y 85 (52,8%) bebedores de riesgo (hombres: > 280 gr. / semana y mujeres: > 140gr. / semana). Dentro del grupo de no consumidores de alcohol (59; 36,6%) incluimos a los bebedores ocasionales (46; 28,6%) y a los abstemios (13; 8%) (Tabla 6.1.1). El hábito tabáquico se acompaña

del alcohólico en el 54,7% (88) de los pacientes. El ser bebedor sin fumar es casi excepcional (1,9%), no siendo así a la inversa, con 59 pacientes que sólo fuman (36,6%) (Tabla 6.1.1).

Tabla 6.1.1: Distribución por sexos y hábitos de la población estudiada (n=161)

VARIABLE	N	%
Sexo		
Hombres	158	98,1%
Mujeres	3	1,9%
Consumo de tabaco		
Fumadores	147	91,3%
Cigarrillos	146	99,3%
Otros	1	0,68%
No fumadores	14	8,7%
Consumo de alcohol		
Bebedores	102	63,4%
No bebedores	59	36,6%
Consumo de tabaco + alcohol		
Bebedor y fumador	88	54,7%
Sólo bebedor	3	1,9%
Sólo fumador	59	36,6%
No bebe ni fuma	11	6,8%

La **localización tumoral** (Tabla 6.1.2) más frecuente fue la supraglotis (58 casos) (figura 6.1.1). La segunda localización más frecuente fue la glótica (47) (figura 6.1.2) y la menos la subglotis (1) (figura 6.1.3). Apreciamos extensión subglótica de la masa tumoral en 35 casos (21,7%)(figura 6.1.4). En 37 casos el tumor fue transglótico (figura 6.1.5).

Tabla 6.1.2: Localización tumoral de la población estudiada (n=161)

Localización tumoral	N	%
Supraglotis	58	36%
Glottis	47	29,2%
Subglottis	1	0,6%
Seno Piriforme	18	11,2%
Transglótico	37	23%

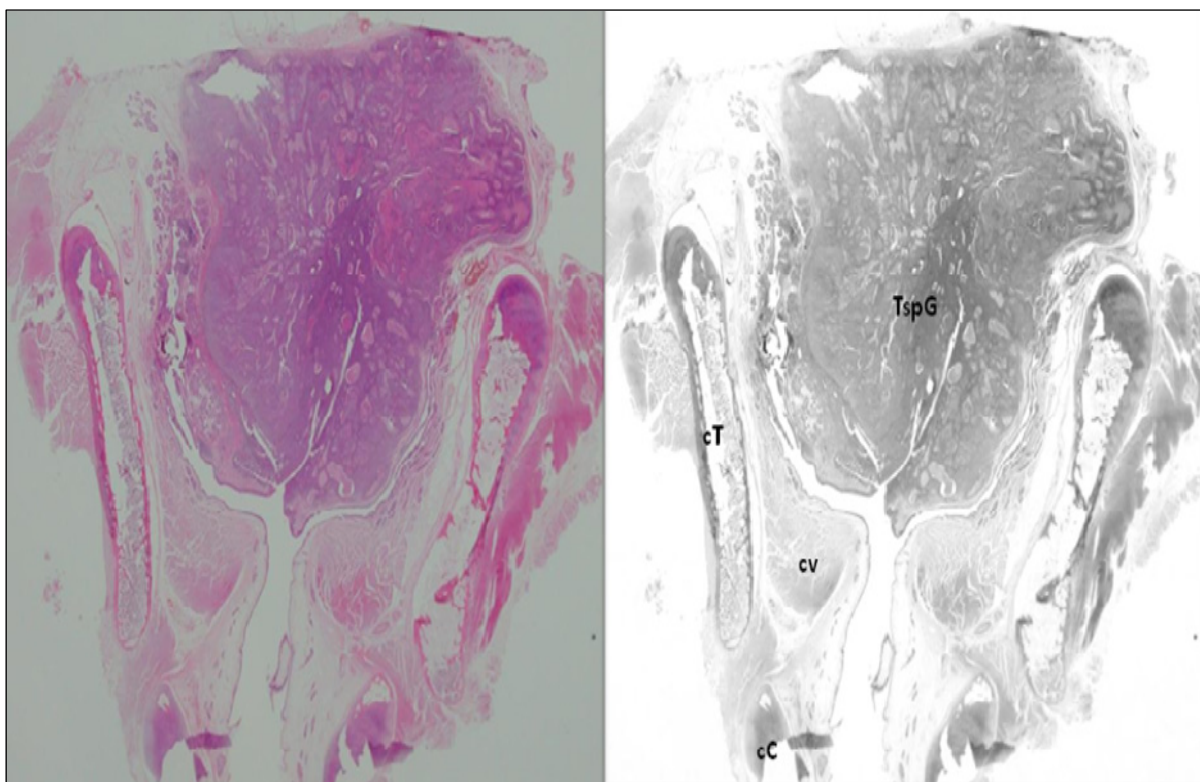


Figura 6.1.1: Corte coronal de un tumor supraglótico (TspG). CV: Cuerda Vocal. cT: cartilago Tiroides. cC: Cartilago Cricoides.



Figura 6.1.2 Imagen de la hemilaringe izquierda de un corte coronal de un tumor glótico (TG). B: Banda. V: ventrículo. cT: Cartílago Tiroides. cC: Cartílago cricoides.

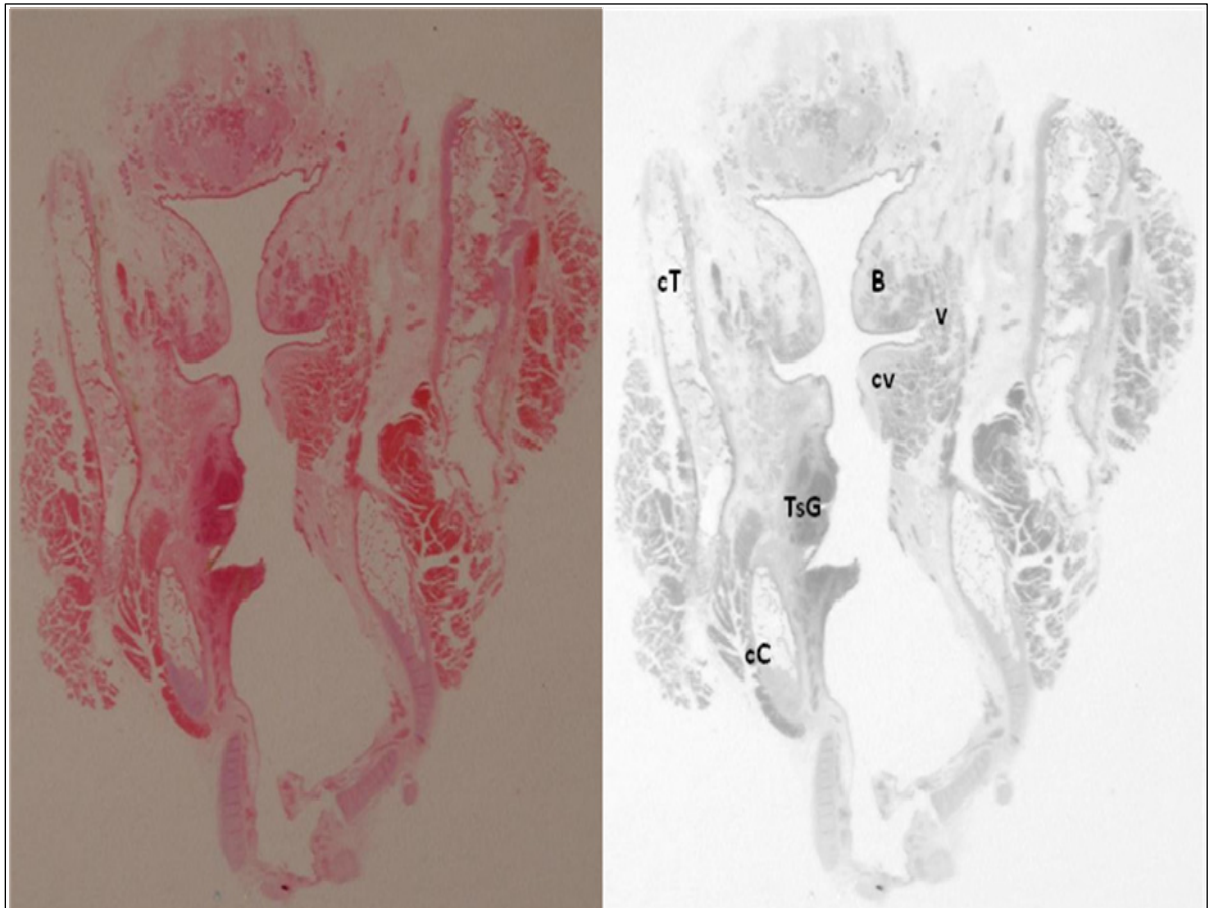


Figura 6.1.3: Corte coronal de un tumor subglótico (SbG). B: Banda ventricular. CV: Cuerda Vocal. V: Ventrículo laríngeo. cT: Cartilago Tiroides. cC: Cartilago Cricoides.

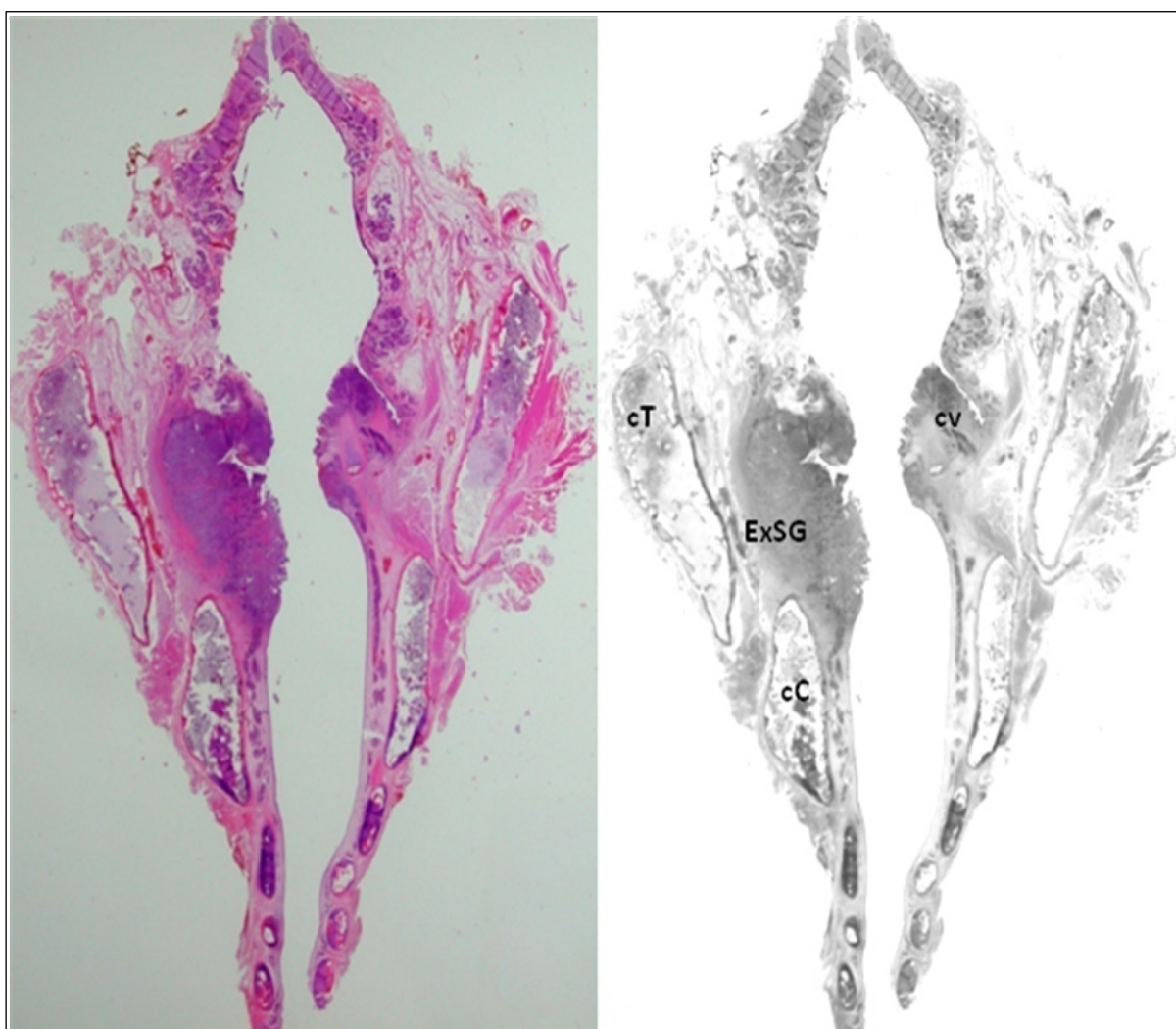


Figura 6.1.4. Corte coronal de un tumor glótico con extensión subglótica (ExSG) de um tumor glótico. CV: Cuerda Vocal. cT: cartilago Tiroides. cC: Cartilago Cricoides.

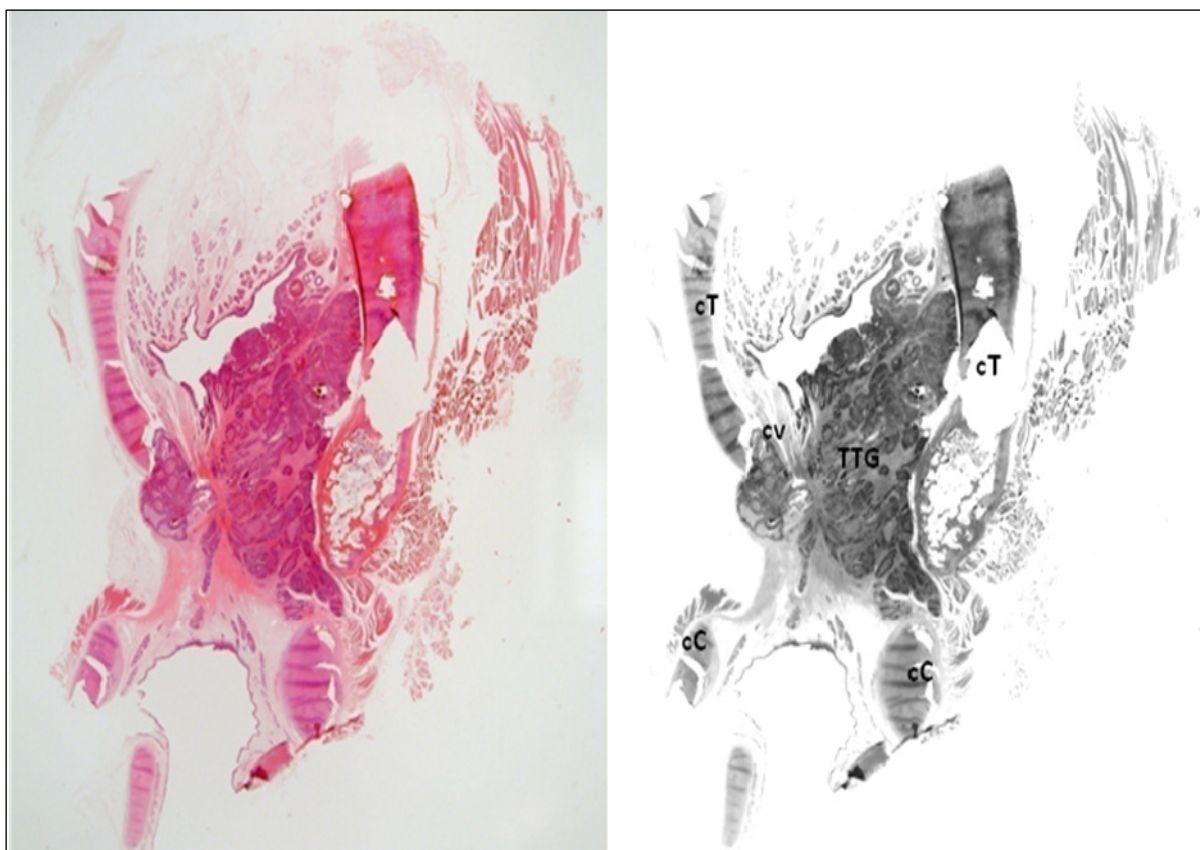


Figura 6.1.5: Corte coronal de un tumor transglótico(TTG). CV: Cuerda Vocal. cT: cartílago Tiroides. cC: Cartilago Cricoides.

Los 161 pacientes fueron **tratados quirúrgicamente**. 18 (11,2) precisaron traqueotomía de emergencia por disnea alta severa.

El riesgo quirúrgico preoperatorio de los pacientes fue establecido de acuerdo con la clasificación ASA por el servicio de anestesia. La mayoría de los pacientes (99= 61,5%) fueron clasificados con riesgo preoperatorio alto (ASA III-IV), mientras que el resto (62=38,5%) fueron clasificados con ASA I-II.

En cuanto a las técnicas quirúrgicas empleadas, 109 pacientes fueron tratados mediante cirugías totales de laringe dada la amplia extensión tumoral. En el resto se emplearon técnicas quirúrgicas parciales (Tabla 6.1.3). Las cirugías conservadoras consistieron en cordectomía laser o por laringofisura, hemilaringectomías, laringectomías horizonte-verticales y laringectomías horizontales supraglóticas. Ésta última fue la técnica parcial más frecuentemente utilizada (22), dato que se corresponde con el alto número de tumores supraglóticos de nuestra serie. En aquellos casos en los que la técnica de elección fue radical hemos de destacar que ésta se realizó con extirpación de la musculatura prelaríngea.

Tabla 6.1.3: Técnicas quirúrgicas empleadas (n=161)

Técnica	N	%
Cirugías parciales		
- Cordectomía Laser	3	1,9
- Cordectomía Laringofisura	8	5,0
- Laringectomía Supraglótica	22	13,7
- Laringectomía Horizontovertical	10	6,2
- Hemilaringectomía	9	5,6
Cirugías Radicales		
- Laringectomía Total	98	60,9
- Faringolaringectomía	11	6,8

En algunos casos en los que se practicaron técnicas quirúrgicas radicales la extensión tumoral y la necesidad de lograr márgenes de resección suficientes obligó a ampliar la resección del tumor a estructuras anatómicas adyacentes tales como base de lengua (16), seno piriforme (13), tráquea (9) y glándula tiroides (24) (Tabla 6.1.4).

Tabla 6.1.4: Ampliación de resección (n= 161)

LT Ampliada a:	N	% (N=161)	%(N=98)
Base de Lengua	15	9,3	13,3
Seno Piriforme	10	6,2	10,2
Tráquea	9	5,6	9,2
Glándula tiroides	22	13,7	22,4
FLT Ampliada a:	N	%(N=161)	%(N=11)
Base de Lengua	1	0,6	9,1
Seno Piriforme	3	1,9	27,3
Glándula Tiroides	2	1,2	18,2

En 120 pacientes (74,53%) el tratamiento quirúrgico incluyó vaciamiento cervical (Tabla 6.1.5). En un total de 82 pacientes se realizaron vaciamientos funcionales, 62 bilaterales y 20 unilaterales. En 38 pacientes se llevó a cabo vaciamiento cervical radical, acompañado de vaciamiento funcional contralateral en 34 casos.

Tabla 6.1.5: Vaciamientos Cervical Ganglionar (n= 120)

	N	%
V. Funcional Bilateral	62	51,66
V. Funcional Unilateral	20	16,66
V. Funcional y V. Radical	34	28,32
V. Radical	4	3,13

Tras la cirugía, 77 pacientes recibieron **tratamiento adyuvante** (tabla 6.1.6). Este se administró si existían metástasis cervicales en los vaciamientos, traqueotomía de urgencia, invasión de los tejidos prelaríngeos o bordes de resección

infiltrados por el tumor. Así 69 pacientes (42,9%) recibieron radioterapia postoperatoria, 7 (4,3%) recibieron la combinación de radioterapia y quimioterapia y 1 paciente (0,6%) quimioterapia postoperatoria. 84 pacientes no recibieron ningún tratamiento postquirúrgico.

Tabla 6.1.6: Tratamiento adyuvante (n=161)

	N	%
Ninguno	84	52,2
Radioterapia	69	42,9
Quimioterapia	1	0,6
Radioquimioterapia	7	4,3

El **estudio anatomopatológico** de las piezas quirúrgicas confirmó el diagnóstico de carcinoma epidermoide en los 161 pacientes. Un paciente con carcinoma epidermoide en la biopsia previa, mostró en la pieza quirúrgica de cordectomía displasia severa, por lo que a efectos estadísticos se consideró el diagnóstico de la biopsia (Tabla 6.1.7).

Tabla 6.1.7: Grado de diferenciación del Carcinoma epidermoide (n = 161)

	N	%
Poco diferenciado	11	6,8
Moderadamente diferenciado	51	31,7
Bien diferenciado	99	61,5

Los márgenes de resección estuvieron afectados por tumor en 16 (9,9%) de los pacientes intervenidos. Encontrando mayor incidencia de bordes positivos en tumores supraglóticos (8) y en tumores de seno piriforme (4). Tres tumores transglóticos y uno glótico, de comisura anterior, presentaron también márgenes de resección positivos.

Obtuvimos resultados veraces del espesor tumoral máximo en 144 de los 161 pacientes. En los 17 pacientes restantes, el proceso de preparación de la pieza impidió la medida exacta por lo que no fueron considerados con el fin de no sesgar

los resultados. La mayoría de los pacientes (71) presentaban un espesor tumoral máximo superior o igual a 0,9cm; el espesor tumoral de otros 32 pacientes fue inferior o igual a 0,6cm y los últimos 41 pacientes presentaron un espesor tumoral entre 0,6 y 0,9cm. Con intención de conseguir grupos comparables, dividimos a los pacientes en dos grupos: menores de 0,9cm y mayores o iguales de 0,9cm.

Tabla 6.1.8. Espesor tumoral (n=144)

Espesor tumoral. 3 Categorías	N	%
≤ 0,6cm	32	22,22%
0,6 – 0,9cm	41	28,47%
≥ 0,9cm	71	49,31%
Espesor tumoral. 2 Categorías	N	%
< 0,9cm	73	50,69%
≥ 0,9cm	71	49,31%

Prestando atención a la extensión tumoral a estructuras dentro de la laringe, 36 pacientes presentaron infiltración de la comisura anterior y 35 infiltraciones de la subglotis.

Encontramos presencia tumoral en los tejidos prelaríngeos en 35 casos y extravasación laríngea en 47 ya fuera por extensión hacia la base de la lengua, faringe, tejidos prelaríngeos o tráquea.

De los 120 pacientes en los que se realizaron vaciamientos cervicales, 49 (40,8%) no presentaron adenopatías con afectación tumoral y 71 (59,2%) presentaron metástasis linfoganglionares. De éstos, 42 fueron metástasis unilaterales ipsilaterales o contralaterales y 29 bilaterales.

La estadificación TNM tumoral (Tabla 6.1.9) se realizó en función de los resultados de anatomía patológica (pTNM). Resultando que un 72,06% (116) fueron clasificados como tumores avanzados de laringe (pT3 y pT4) y un 27,9% (44) como estadios III ó IV.

Tabla 6.1.9: Estadificación (pTNM) de la muestra (n= 161)

Variable	N	%
pT		
T1	14	8,69%
T2	31	19,25%
T3	61	37,89%
T4	55	34,17%
pN		
Nx	41	25,47%
N0	49	30,43%
N1	16	9,94%
N2	54	33,54%
N3	1	0,62%
M		
Mx	107	66,4%
M0	51	31,7%
M1	3	1,9%
ESTADIO		
I	13	8,1%
II	21	13,0%
III	52	32,3%
IV A	71	44,1%
IV B	1	0,6%
IV C	3	1,9%

Hasta la fecha final del estudio, Septiembre de 2006, un total de 54 (33,5%) pacientes sufrieron recidiva (44) o persistencia tumoral (10). De estas recidivas/persistencias, 9 (16,7%) fueron locales, 7 (13%) regionales, 17 (31,5%) loco regionales y 15 (27,8%) a distancia. En 6 (11%) pacientes no se recogió el tipo de recidiva. La aparición de recidiva/persistencia se produjo con una mediana de 369 días (RIQ: 172,0 - 659,5 días).

La elección del tratamiento de cada recidiva/persistencia (tabla 6.1.10) fue controvertida pues se tuvo en cuenta tanto el grado de extensión de la misma como el estado del paciente. En 14 pacientes se optó por tratamiento con carácter paliativo. En 5 pacientes no se registró el tratamiento empleado.

Tabla 6.1.10: Tratamiento de recidiva/persistencia (n=49)

	N	%
Cirugía	19	38,8
Cirugía + Radioterapia / Quimioterapia	4	8,1
Quimioterapia +- Radioterapia	12	24,5
Paliativo	14	28,6

De los 54 pacientes que presentaron recidiva/persistencia y que fueron tratados, 9 (16,7%) presentaron una segunda recidiva. 6 pacientes fueron tratados mediante cirugía, 4 con quimioterapia y 1 con radioterapia.

El 76% (98) de los pacientes falleció en el periodo del estudio. De éstos, 52 (53,1%) fue por carcinoma epidermoide de laringe y 46 (46,9%) por otras causas. La mortalidad global de la muestra por carcinoma de laringe fue del 32,3%. La mediana de supervivencia fue de 42,62 meses (3,55 años) RIQ (17,52- 78,97meses).

6.2 LA INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA

Las piezas quirúrgicas fueron tratadas siguiendo el procedimiento de "Whole Organ Serial Section" de Tucker^{105, 106, 107}. Se presta especial atención a la invasión de los cartílagos que conforman el esqueleto de la laringe. El 77,7% fue estudiado mediante cortes coronales y el 22,3% con cortes sagitales.

El 46% de los pacientes estudiados presentaba infiltración de alguno de los cartílagos que conforman la laringe (cricoides, tiroides, aritenoides, epiglotis) (Tabla 6.2.1).

El cartílago infiltrado con mayor frecuencia fue el tiroides en 48 pacientes (29,8%)(figura 6.2.1). Sólo en 25 (15,5%) pacientes apareció infiltración aislada del cartílago tiroides. Los dos cartílagos asociados más frecuentemente infiltrados fueron el tiroides y el cricoides (5,6%). El cartílago cricoides lo fue en 19 pacientes (11,8%), el aritenoides en 13 (8,1%) (figura 6.2.2) y el cartílago epiglótico en 26 (16,1%) (figura 6.2.3).

Tabla 6.2.1: Distribución de la infiltración cartilaginosa (n=161)

Cartílago	N	%
Tiroides (T)	25	15,5%
Cricoides (C)	1	0,6%
Aritenoides (A)	3	1,9%
Epiglotis (E)	21	13%
Tiroides y Cricoides	9	5,6%
Tiroides y Epiglotis	4	2,5%
Tiroides y Aritenoides	1	0,6%
Tiroides, Cricoides y Aritenoides	8	5%
Todos (T, C, A y E)	1	0,6%
NINGUNO	88	54%

Dentro de la serie, 36 pacientes tuvieron infiltración tumoral de la comisura anterior de los que 28 (77,77%) presentaban a su vez infiltración del cartílago tiroides (figura 6.2.5).

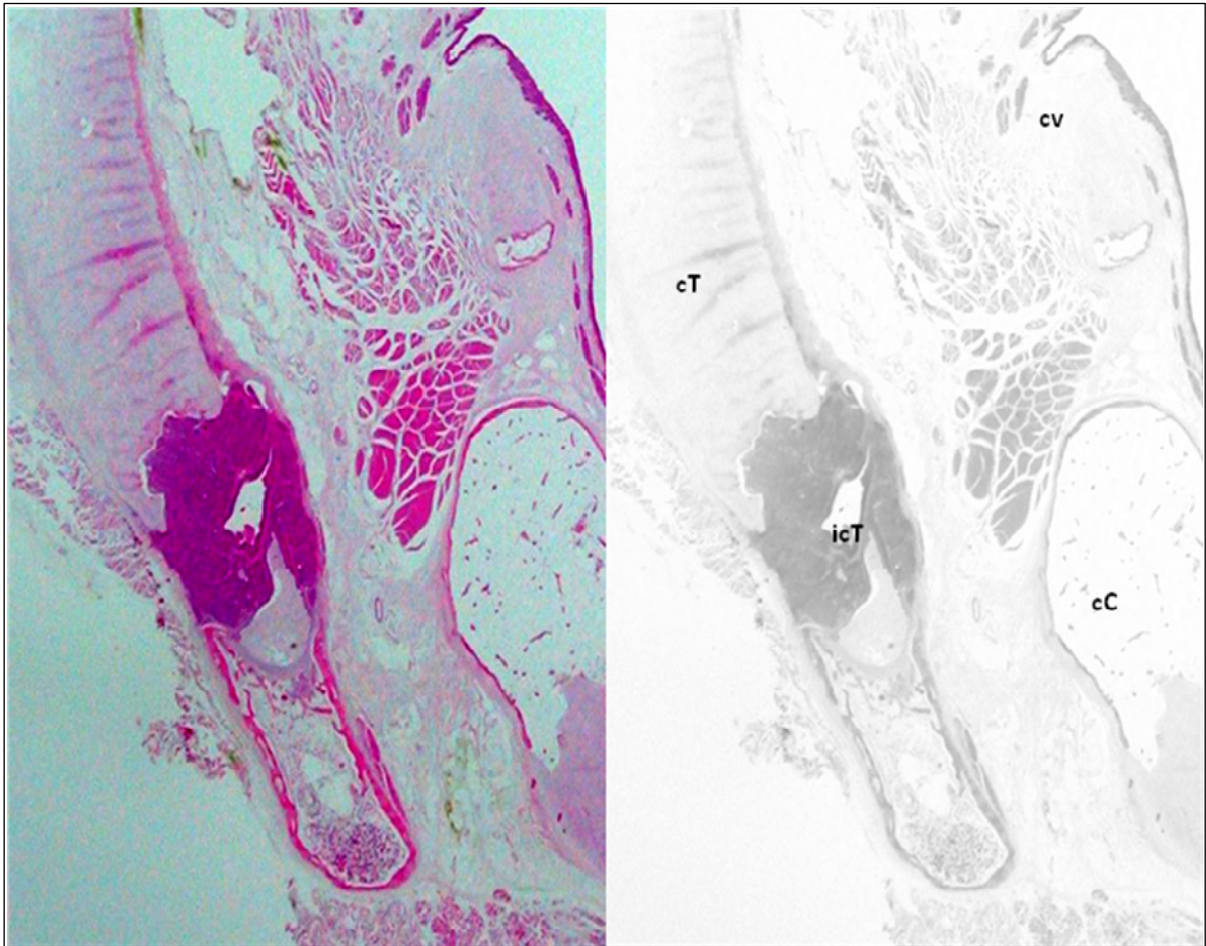


Figura 6.2.1: Detalle de un corte coronal de laringe con infiltración del cartílago tiroides (icT). CV: Cuerda Vocal. cT: cartílago Tiroides. cC: Cartílago Cricoides.

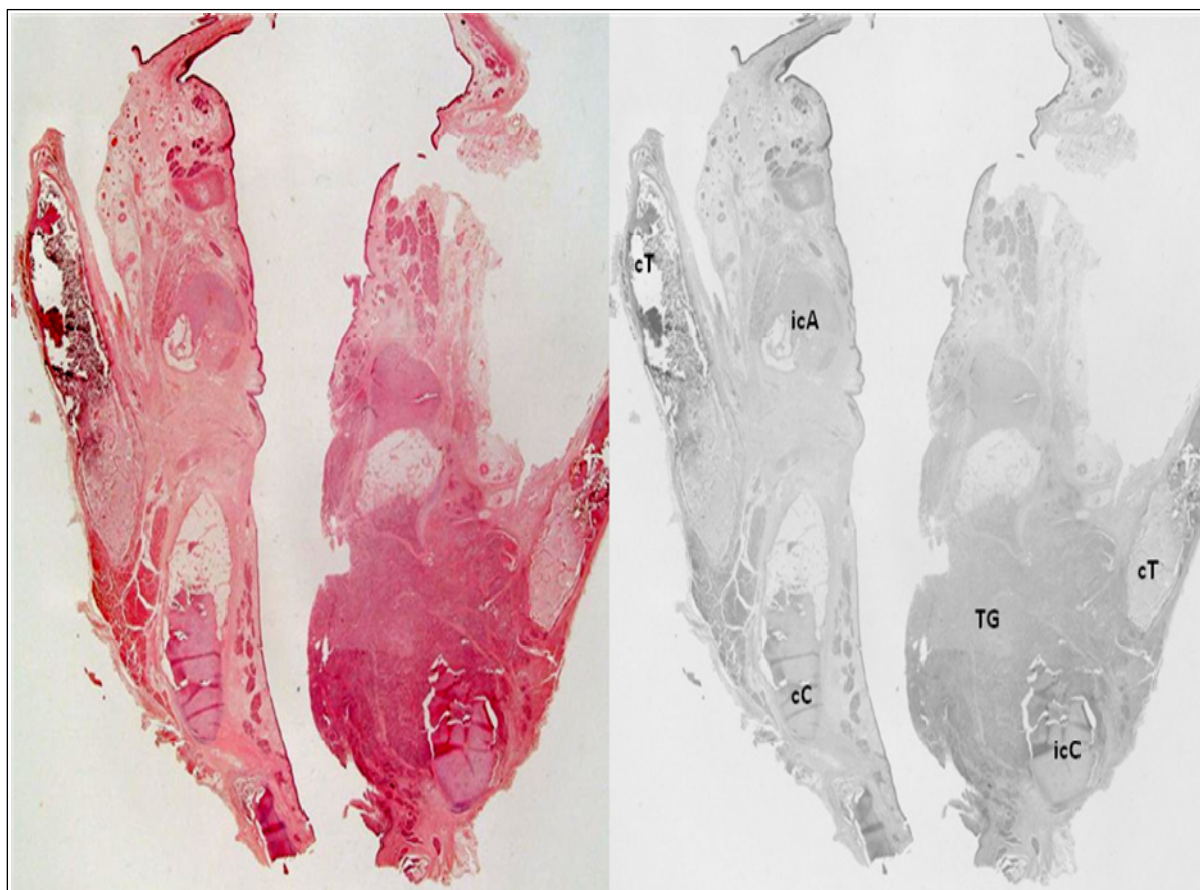


Figura 6.2.2: Corte coronal de un tumor glótico (TG) con extensión subglótica e infiltración del cartílago cricoides (icC) y aritenoides (icA). cT: cartílago Tiroides. cC: Cartílago Cricoides.

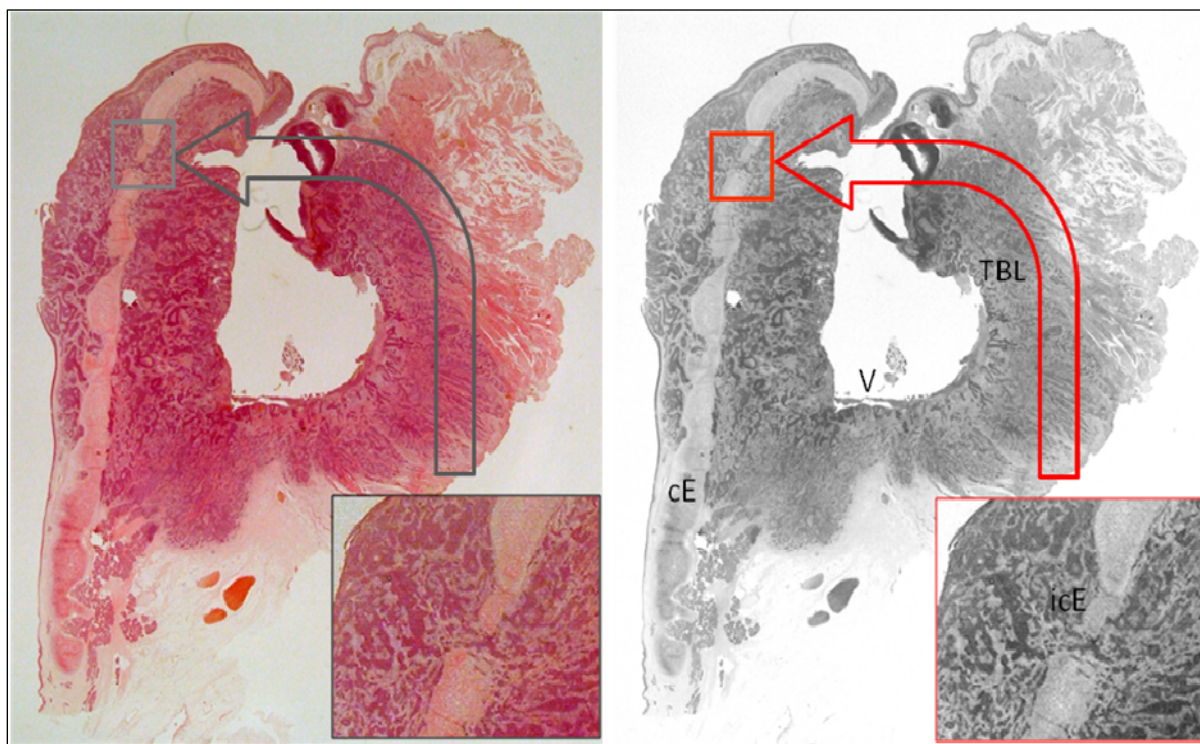


Figura 6.2.3: Corte sagital de un tumor supraglótico con infiltración del cartílago epiglótico (icE). cE: cartílago epiglótico. TBL: Tumor de base de lengua. V: valleculea.

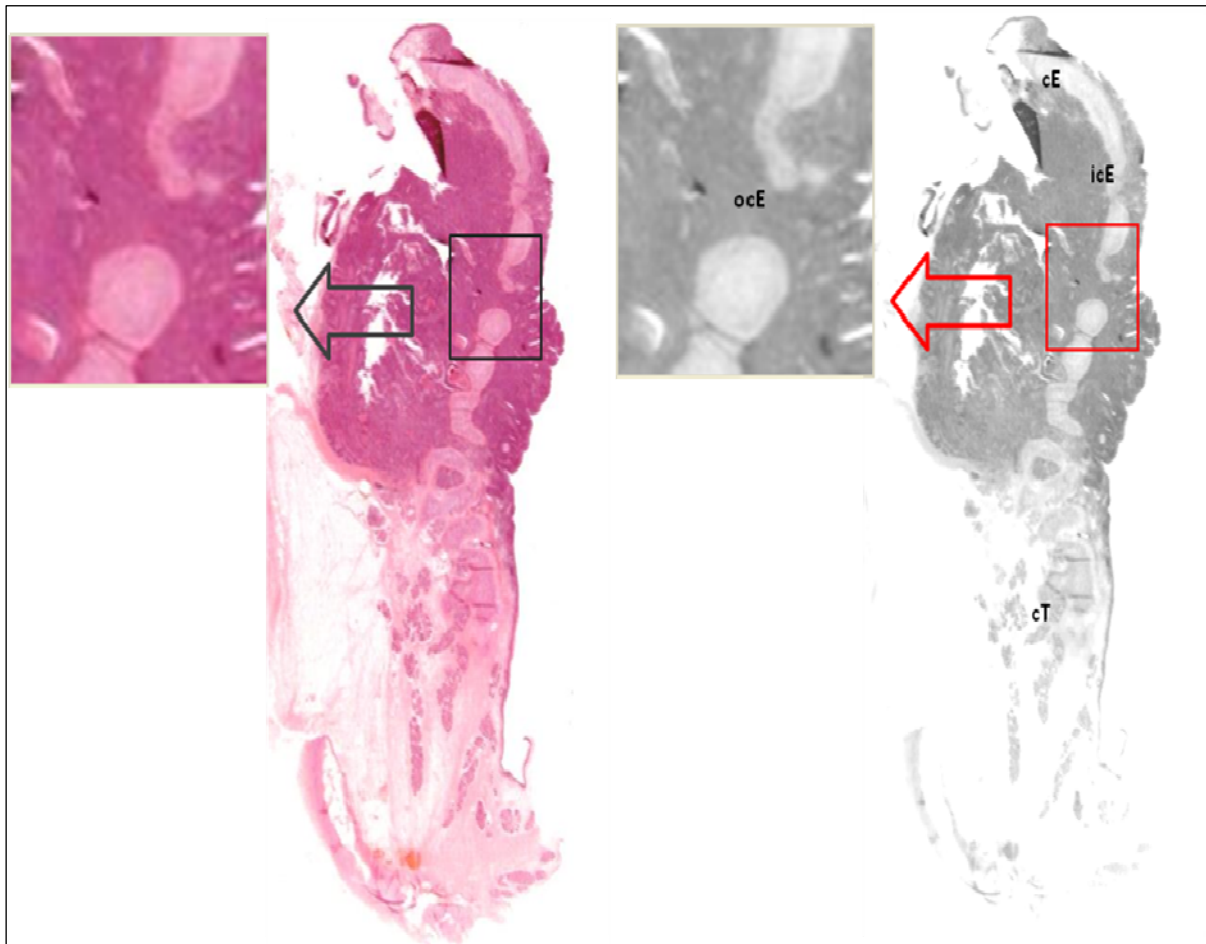


Figura 6.2.4: Corte sagital de un tumor supraglótico con infiltración del cartílago epiglótico (icE). Recuadro: tumor atravesando el cartílago por un orificio natural. cT: cartílago Tiroides. cE: cartílago epiglótico. Detalle del tumor atravesando un orificio del cartílago (ocE).

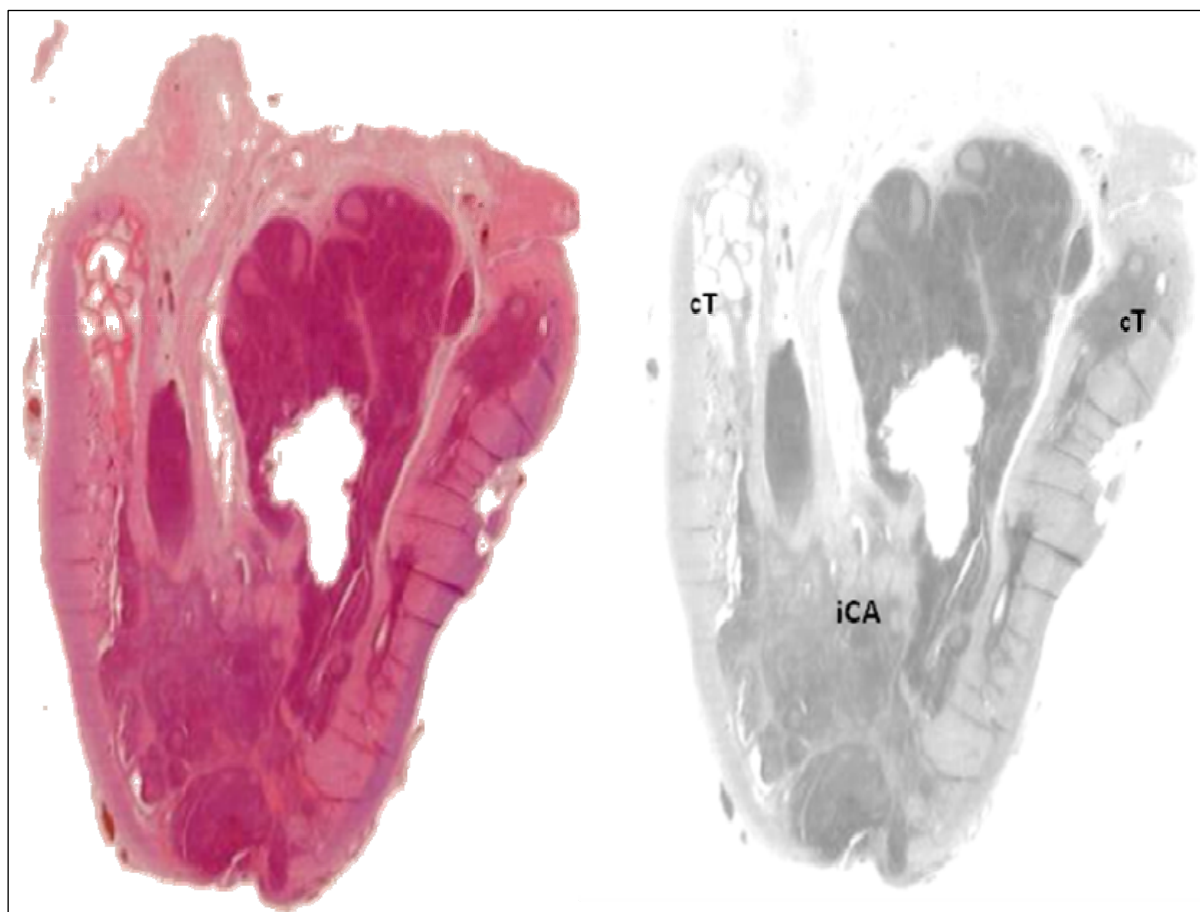


Figura 6.2.5: Corte coronal de un tumor con afectación de la comisura anterior (iCA) que se extiende hasta infiltrar el cartílago Tiroides (cT).

6.2.1 CARACTERIZACIÓN DE LA INFILTRACIÓN DEL CARTILAGO

6.2.1.1 Patrones de infiltración cartilaginosa

Prestando atención a la infiltración horizontal, apreciamos que cuando el cartílago tiroides está infiltrado, la mayoría de las veces (el doble) suele ser completa, es decir de lado a lado haciéndose extralaríngeo. Sin embargo, en el cartílago cricoides existen tantos casos de infiltración parcial como completa (tabla 6.2.1.1).

Tabla 6.2.1.1: Infiltración horizontal de los cartílagos tiroides y cricoides (n=161)

	No Infiltrado	Infiltración parcial	Infiltración Completa
Cartílago Tiroides	113 70,2%	16 9,9%	32 19,9%
Cartílago Cricoides	145 90,1%	8 5%	8 5%

Sin embargo, atendiendo a la infiltración vertical, la mayoría de las infiltraciones, 17 casos (43,6%) en tiroides y 10 (62,5%) en cricoides, suceden en un tercio de la extensión del cartílago (tabla 6.2.1.2).

Tabla 6.2.1.2: Infiltración vertical de los cartílagos tiroides y cricoides.

	1/3	2/3	3/3
Cartílago Tiroides (n=48)	17 43,6%	12 30,8%	10 25,6%
Cartílago Cricoides (n=16)	10 62,5%	3 18,8%	3 18,8%

Si realizamos una combinación de los dos tipos de clasificación de la infiltración (como ya indicamos en material y métodos) podremos definir diferentes patrones de infiltración (tabla 6.2.1.3).

El patrón de infiltración más frecuente en el cartílago tiroides (tabla 6.2.1.3) es la infiltración cartilaginosa parcial focal (27,0%)(figura 6.2.9) seguida, con igualdad de número de casos, por las infiltraciones transcartilaginosas focales (22,9%)(figura 6.2.6) y extensa (22,9%)(figura 6.2.7) y muy de cerca por las masivas (20,8%)(figura 6.2.8). La infiltración parcial extensa solo se describió en dos casos (4,2%)(figura 6.2.10) y la masiva en uno (2,1%)(figura 6.2.11).

Tabla 6.2.1.3: Patrones de infiltración cartilaginosa

	Extensión de la infiltración			Total	p
	Focal 1/3	Extensa 2/3	Masiva 3/3		
C. TIROIDES (N=48)					
- I. Transcartilaginosa	11 22,9%	11 22,9%	10 20,8%	32 66,7%	P<0,05
- I. Cartilaginosa Parcial	13 27,0%	2 4,2%	1 2,1%	16 33,3%	
Total	24 50%	13 27,1%	11 22,9%	48 100%	
C. CRICOIDES (N=19)					
- I. Transcartilaginosa	3 15,8%	2 10,5%	3 15,8%	8 42,1%	P<0,05
- I. Cartilaginosa Parcial	10 52,6%	1 5,3%	0 0%	11 57,9%	
Total	13 68,4%	3 15,8%	3 15,8%	19 100%	

En el cartílago cricoides (tabla 6.2.1.3) el patrón de infiltración más frecuente con diferencia fue la infiltración parcial focal (52,6%). No fue observada ninguna infiltración parcial masiva.

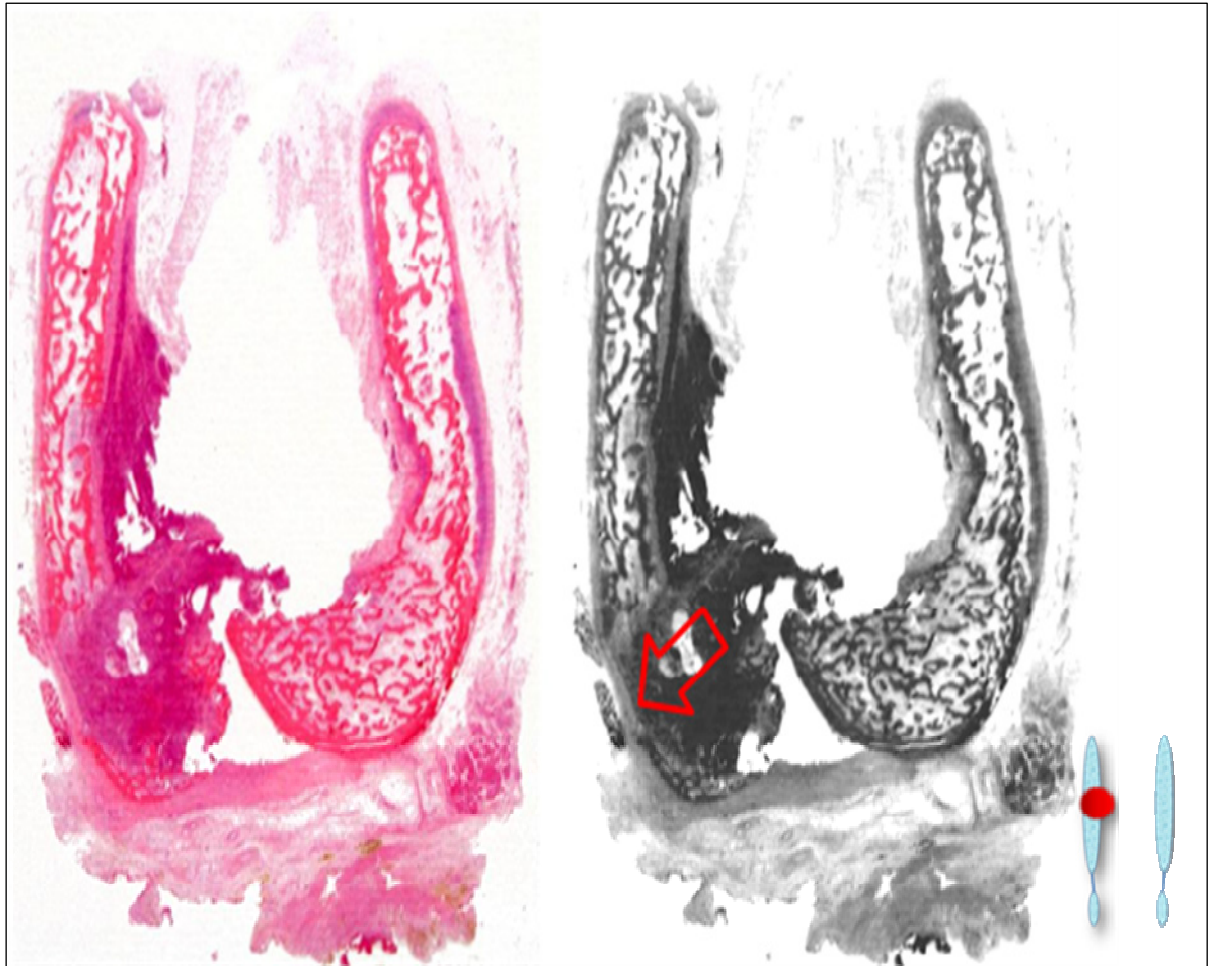


Figura 6.2.6: Corte coronal. Infiltración transcartilaginosa focal (flecha) del cartílago tiroides (cT).

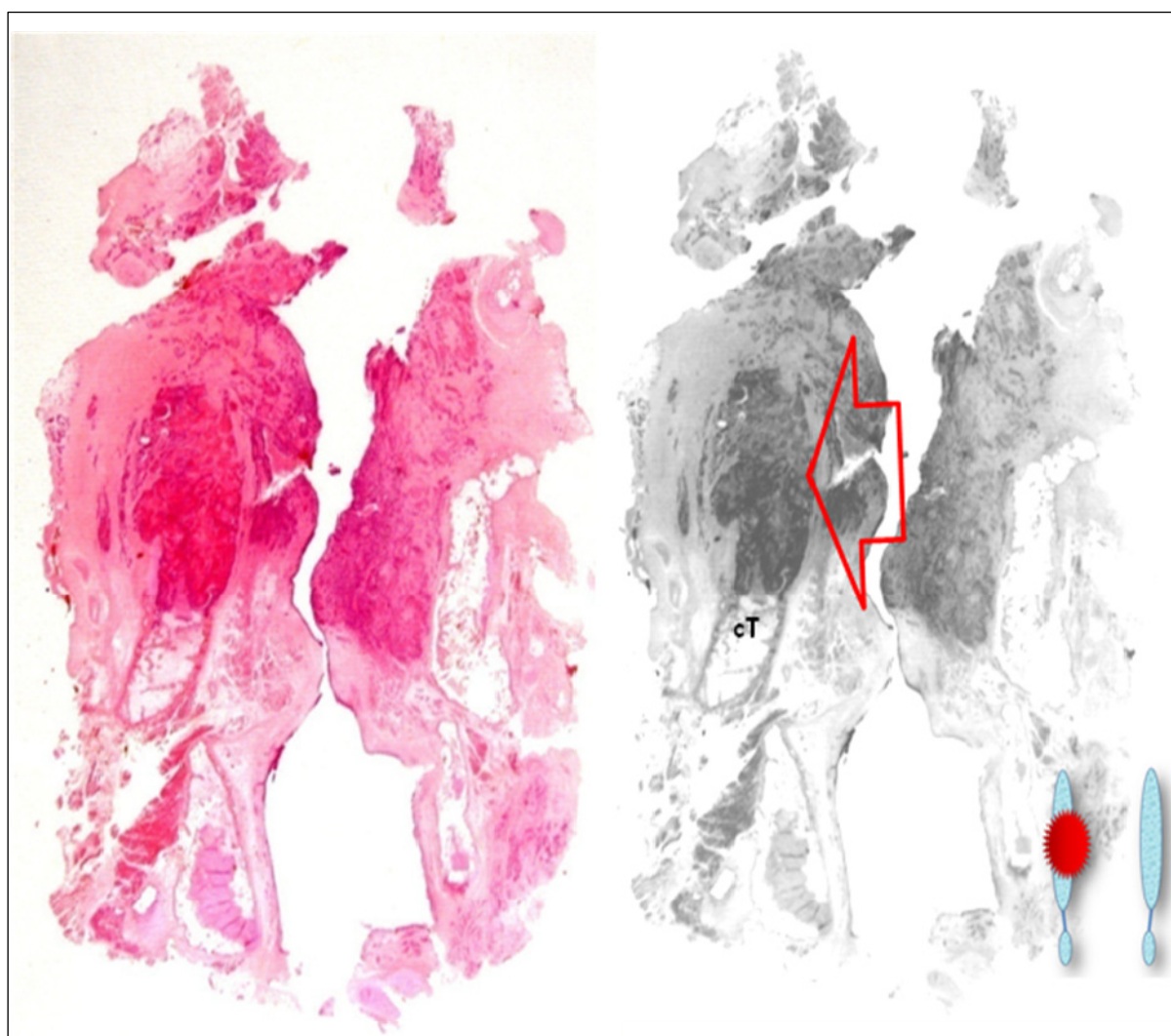


Figura 6.2.7: Corte coronal. Infiltración transcartilaginosa extensa (flecha) del cartílago tiroides (cT).

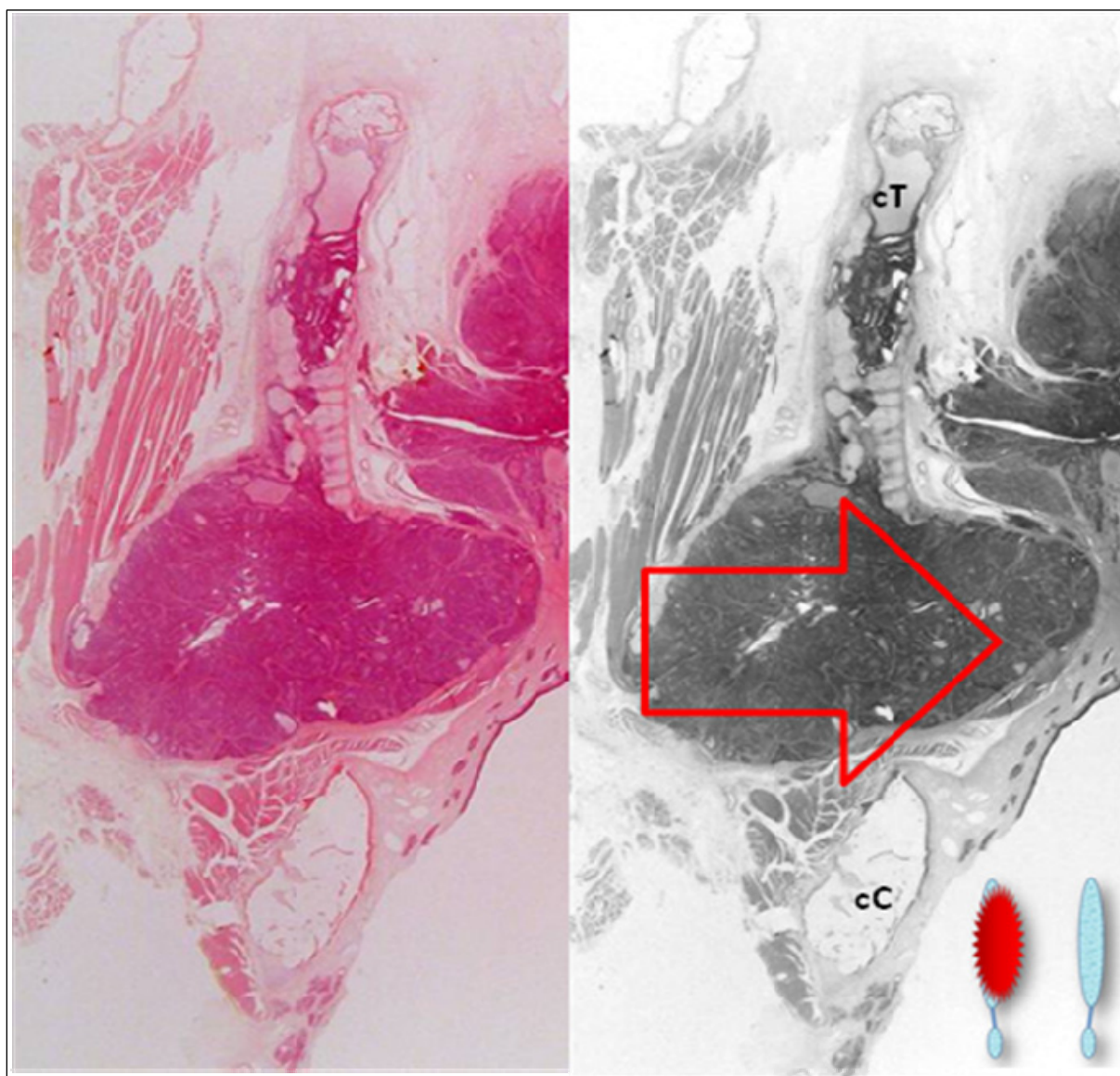


Figura 6.2.8: Detalle de un corte coronal en el que se aprecia infiltración transcartilaginosa masiva (flecha) del cartilago tiroides (cT). En el espesor del cartilago se aprecia presencia tumoral entre pericondrios sanos.

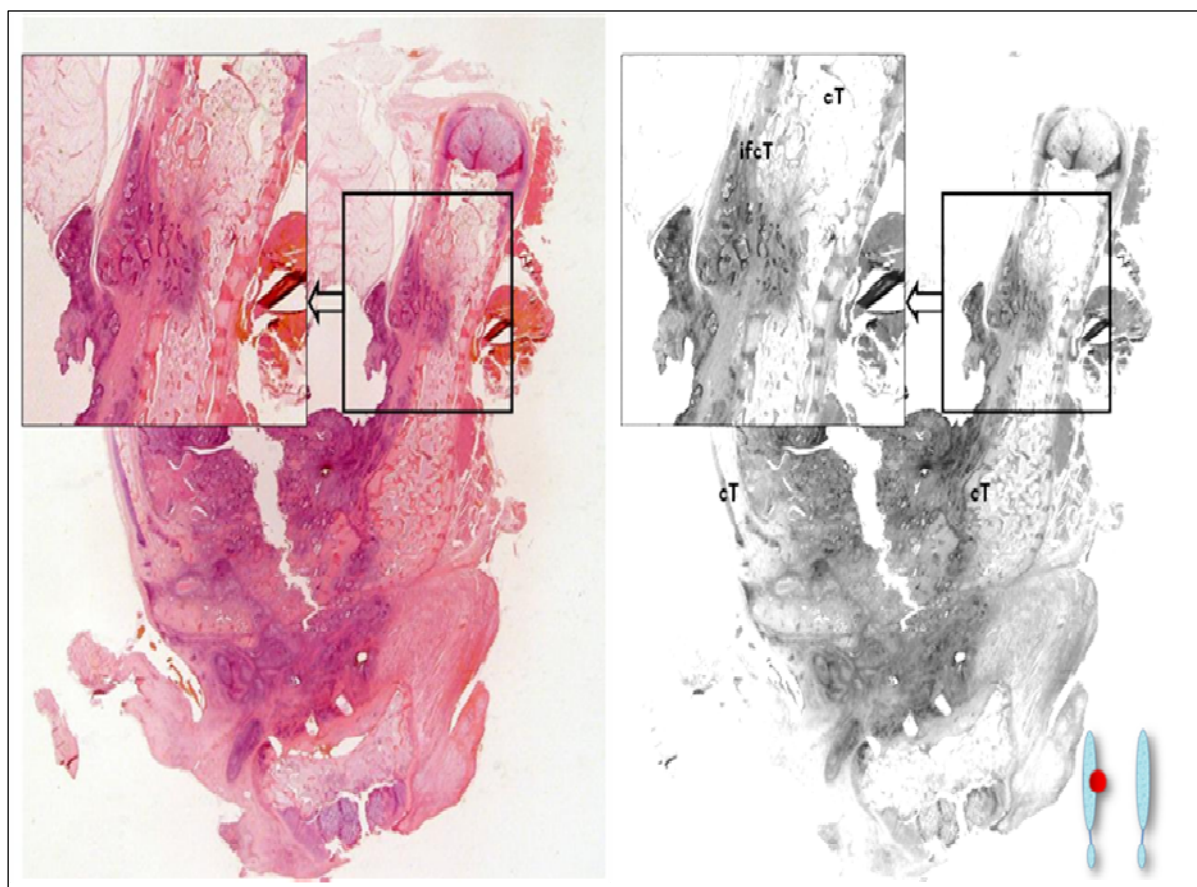


Figura 6.2.9: Corte coronal de un tumor transglótico. Ampliada la infiltración parcial focal del cartílago tiroides (ifcT). cT: cartílago Tiroides.

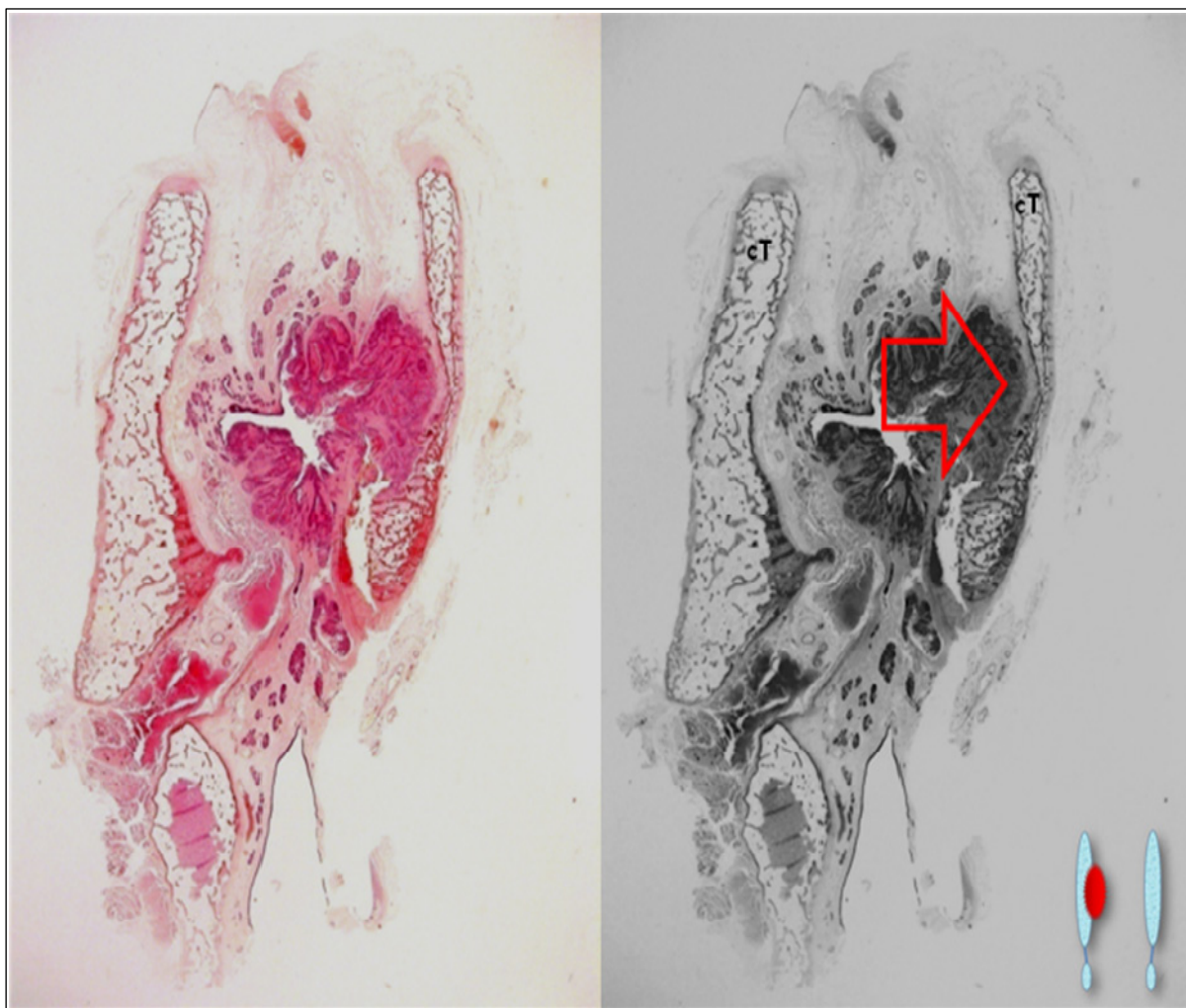


Figura 6.2.10: Corte coronal de un tumor transglótico. Infiltración parcial extensa (flecha) del cartílago tiroides (cT).

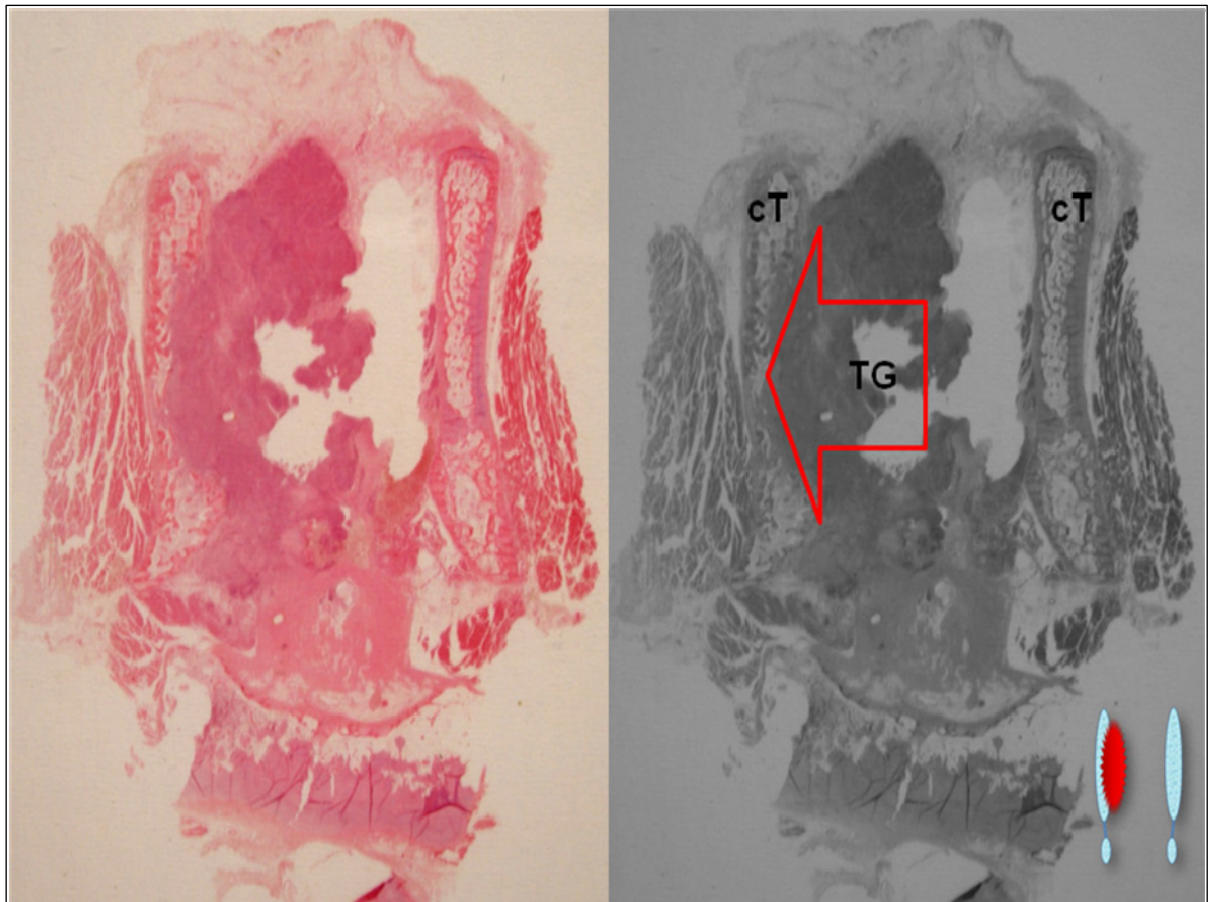


Figura 6.2.11: Corte coronal de un tumor transglótico (TG). Infiltración parcial masiva (flecha) del cartílago tiroides (cT), el tumor perfora el pericondrio interno y crece en el espesor del cartílago.

6.2.1.2 Estadificación TNM e infiltración cartilaginosa

Consideramos en nuestro estudio de estadificación la T determinada mediante análisis histológico (pT) pues es la que nos informa con veracidad de la infiltración o no de los diferentes cartílagos que integran el esqueleto laríngeo ya que, tanto el T clínico como el T radiológico, se fundamentan en signos indirectos.

Ninguno de los pacientes con infiltración del cartílago son tumores pT1 ni pT2 por definición. El 65,5% de los tumores pT4 presentan infiltración del cartílago tiroides, así como el 19,7% de los pT3 (tabla 6.2.1.4).

Tabla 6.2.1.4: Estadificación pT e infiltración de los cartílagos laríngeos (n=161)

Infiltración Tiroides	TNM: pT				Total	p
	T1	T2	T3	T4		
Si	0 0%	0 0%	12 19,7%	36 65,5%	48 29,8%	P<0,001
No	14 100%	31 100%	49 80,3%	19 34,5%	113 70,2%	
Total	14 100%	31 100%	61 100%	55 100%	161 100%	
Infiltración Cricoides						
Si	0 0%	0 0%	0 1,6%	19 34,5%	19 11,8%	P<0,001
No	14 100%	31 100%	61 100%	36 65,5%	142 88,2%	
Total	14 100%	31 100%	61 100%	55 100%	161 100%	

Aquellos tumores glóticos o transglóticos que infiltran el cricoides sin hacerse extralaríngeos (7), no se ajustan a ninguna de las definiciones del TNM, por lo que decidimos estadificarlos como pT4. De esta manera, todos los pacientes con infiltración del cricoides (19) fueron estadificados como pT4 (tabla 6.2.1.4).

6.2.1.3 Localización tumoral y afectación cartilaginosa

La distribución de la infiltración del cartílago tiroides en función de la localización (tabla 6.2.1.5) tumoral muestra una preferencia estadísticamente significativa por las localizaciones transglótica (51,4%) y glótica (35,4%) ($p<0,001$).

El cartílago cricoides (tabla 6.2.1.5) también estuvo infiltrado con mayor frecuencia en los tumores transglóticos (18,9%). En esta serie se presentó un único caso de localización subglótica (0,6%) que tenía infiltración del cartílago cricoides (100%) sin embargo, esta localización se unió a los tumores glóticos con el fin de dotar de mayor potencia estadística al estudio ($p=0,05$).

En nuestra serie, 7 pacientes con tumores supraglóticos muy voluminosos presentaron infiltración del cartílago tiroides.

Si estudiamos la invasión combinada del tiroides y el cricoides (tabla 6.2.1.5), apreciamos que persiste el patrón de más infiltración en las localizaciones glótica y transglótica con igualdad en el número de casos (8). La infiltración aislada del cricoides corresponde al único caso de tumor subglótico de la serie.

Prestando especial atención a los casos en los que coinciden la invasión de la comisura anterior con la infiltración del cartílago tiroides (28) encontramos que la frecuencia de infiltración conjunta del cartílago tiroides y de la comisura anterior, porcentualmente, es un 10% menor en los tumores glóticos (25%, 12 casos) que en los transglóticos (35,1%, 12 casos) ($p<0,001$). Por otro lado, presentamos tres casos de tumores supraglóticos que desde el petiolo epiglótico alcanzan e infiltran la comisura anterior (tabla 6.2.1.5).

Tabla 6.2.1.5: Distribución de la invasión de los cartílagos laríngeos según la localización tumoral. (n=161)

Infiltración Tiroidea	Glótico / Subglótico	Seno Piriforme	Transglótico	Supraglótico	Total	P
SI	17 35,4%	5 27,8%	19 51,4%	7 12,1%	48 29,8%	P<0,001
NO	31 64,6%	13 72,2%	18 48,6%	51 87,9%	113 70,2%	
Infiltración Cricoides						
SI	9 18,6%	2 11,1%	8 21,6%	0 0%	19 11,8%	P=0,05
NO	39 81,4%	16 88,9%	29 78,4%	58 100%	142 88,2%	
Tiroides Cricoides						
SI	8 16,7%	2 11,1%	8 21,6%	0 0%	18 11,2%	P=0,02
NO	40 83,3%	16 88,9%	29 78,4%	58 100%	142 88,8%	
Tiroides y Comisura A						
SI	12 25%	0 0%	12 35,1%	3 5,2%	28 17,4%	P<0,001
NO	36 75,0%	18 100%	24 64,9%	55 94,8%	133 82,6%	

6.2.1.4 Movilidad laríngea e infiltración cartilaginosa

Dentro de los pacientes estudiados en este trabajo (161), en el momento de la primera exploración O.R.L., se objetivó alteración de la movilidad laríngea en 71 pacientes (44,1%).

En 40 (56,3%) de los pacientes con alteración en la movilidad de la laringe se describió infiltración del cartílago tiroides (tabla 6.2.1.6) y a la inversa, 40 de los 48 pacientes con infiltración del cartílago tiroides (83,33%) tienen alteración de la movilidad laríngea. De esta manera la presencia de alteraciones en la movilidad puede ser un indicador de infiltración del cartílago ($p= 0,001$).

En nuestra serie, 32 pacientes (45,1%) de todos los que presentaban alteración en la movilidad (71) tenían infiltración de la comisura anterior (tabla 6.2.1.6). Todos los pacientes con infiltración del cartílago cricoides (19) presentaban algún grado de alteración en la movilidad de la laringe (tabla 6.2.1.6).

Considerando la alteración de la movilidad laríngea con la infiltración de ambos cartílagos, tiroides y cricoides, apreciamos que como sucedía en la infiltración aislada del cricoides, todos los pacientes con infiltración combinada presentaban alteración en la movilidad de la laringe (tabla 6.2.1.6).

Tabla 6.2.1.6: Alteración de la movilidad en relación con la infiltración de los cartílagos laríngeos y comisura anterior (n=161)

Movilidad alterada	C. Tiroides Infiltrado		Total	p
	Si	No		
Si	40 56,3%	31 43,7%	71 100%	P=0,001
No	8 8,9%	82 91,1%	90 100%	
Total	48 29,8%	113 70,2%	161 100%	
	Comisura Anterior Infiltrada			
	Si	No		
Si	32 45,1%	39 54,9%	71 100%	P=0,006
No	4 4,4%	86 95,6%	90 100%	
Total	36 22,4%	125 77,6%	161 100%	
	C. cricoides Infiltrado			
	Si	No		
Si	19 26,8%	52 73,2%	71 100%	P=0,062
No	0 0%	90 100%	90 100%	
Total	19 11,8%	142 88,2%	161 100%	
	C. cricoides y C. Tiroides Infiltrado			
	Si	No		
Si	18 25,4%	53 74,6%	71 100%	P=0,06
No	0 0%	90 100%	90 100%	
Total	18 11,2%	143 88,8%	161 100%	

6.2.1.5 Osificación cartilaginosa e infiltración cartilaginosa

Estudiamos la presencia de osificación en aquellas piezas quirúrgicas que incluyesen cartílago (145). El 92,4% (134) de los pacientes presentaron diferentes grados de osificación cartilaginosa. Prestamos especial atención a aquellas laringes que mostraron infiltración cartilaginosa tumoral, en las que se valoró el grado y la extensión de la osificación del cartílago. Se estudiaron los cartílagos tiroides y cricoides estableciendo cuatro categorías:

- No osificado (figura 6.2.12).
- Osificación leve (figura 6.2.13).
- Osificación moderada (figura 6.2.14).
- Osificación severa (figura 6.2.15).

Tabla 6.2.1.7: Osificación del esqueleto laríngeo infiltrado.

Osificación	C. Tiroides		C. Cricoides	
	N= 48	%	N= 16	%
No	4	8,33	2	10,53
Leve	7	14,59	4	21,05
Moderada	13	27,08	7	36,84
Severa	24	50	6	31,58
Total	48	100	19	100

En nuestra serie (tabla 6.2.1.7), 44 de los pacientes con infiltración del cartílago tiroides y 17 con infiltración del cartílago cricoides tenían algún grado de osificación del cartílago infiltrado. En la mayoría de los pacientes con infiltración del cartílago tiroides, la osificación fue severa (50%). Sólo el 8% de las infiltraciones cartilaginosas se produjeron en cartílago no osificado, por lo que la ausencia de osificación parece dificultar la infiltración cartilaginosa, aunque no la impide (Figura 6.2.16).

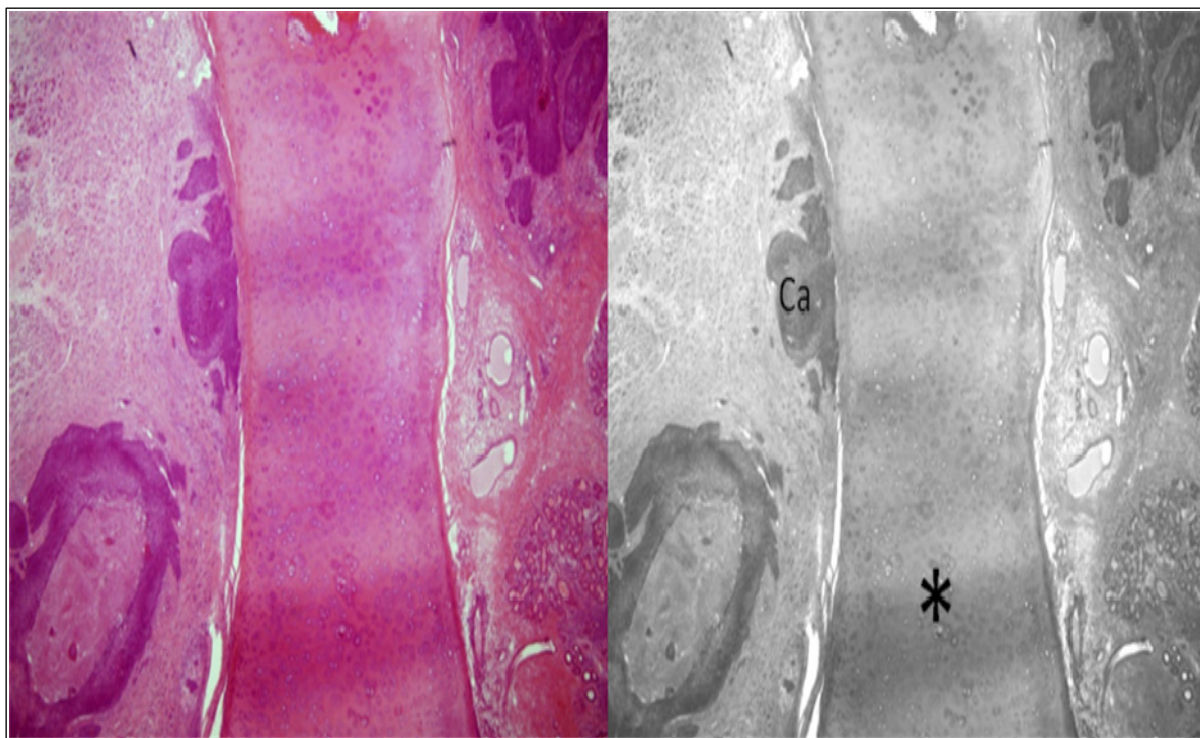


Figura 6.2.12: Cartilago no osificado (*) con afectación tumoral paracartilaginosa (Ca).

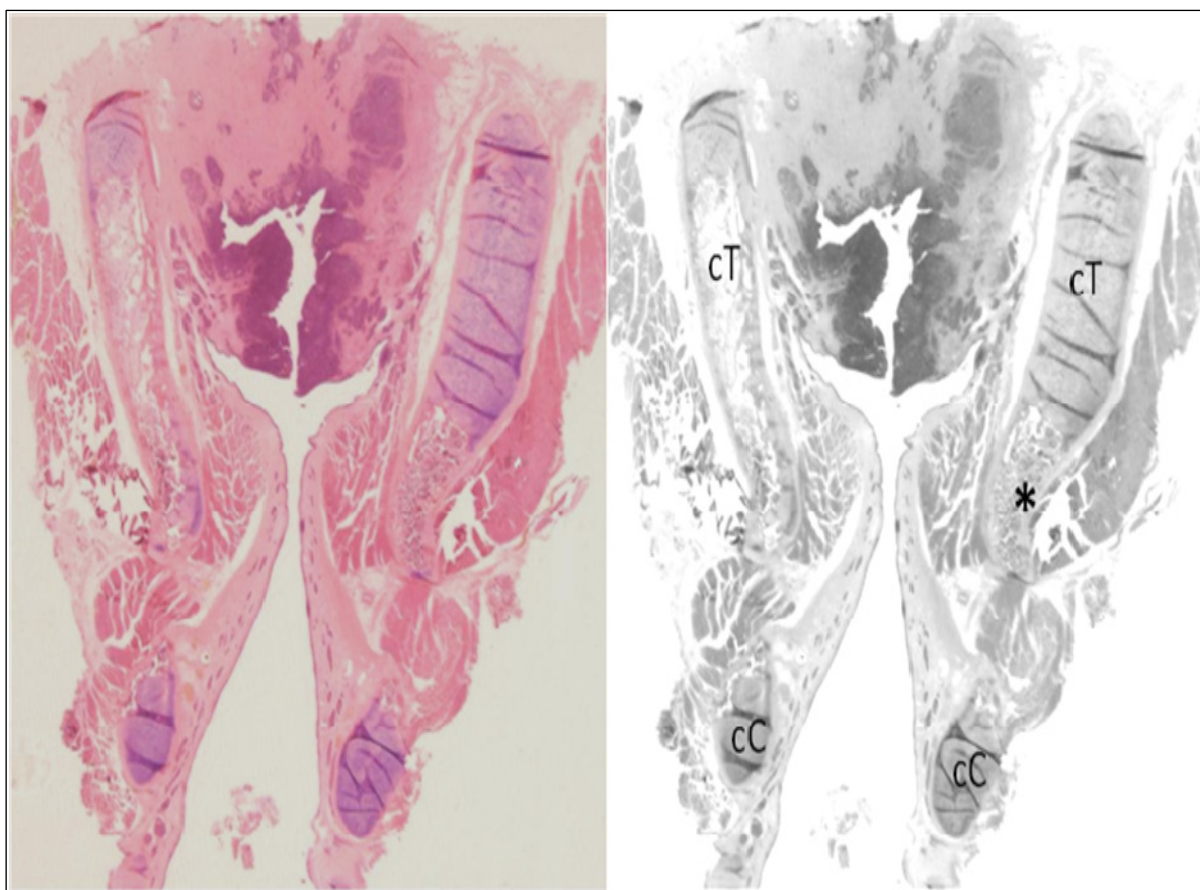


Figura 6.2.13: Corte coronal de un tumor supraglótico. Cartílago laríngeo con osificación leve (*). cT: Cartílago tiroides. cC: cartílago cricoides.

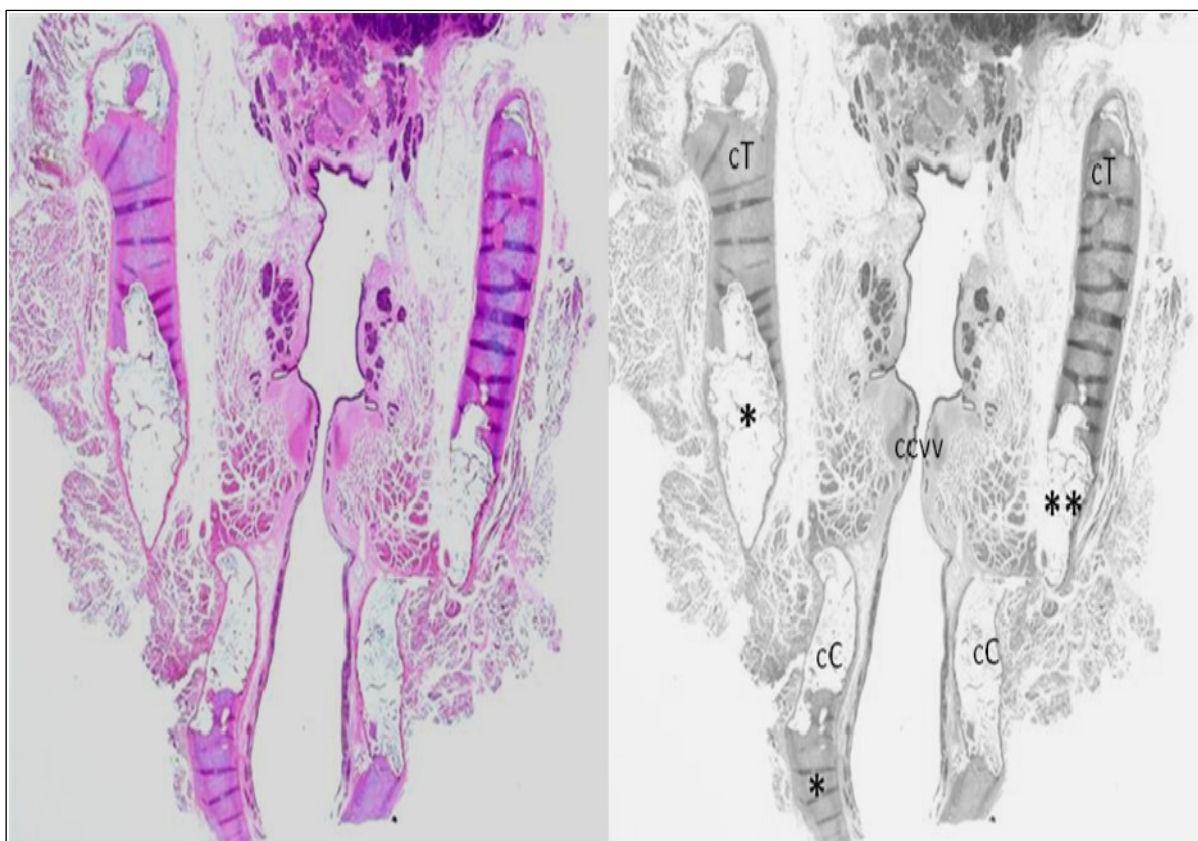


Figura 6.2.14: Corte coronal de un tumor supraglótico. Cartilago laríngeo con osificación moderada(*) y leve (). cT: cartilago tiroides. cC: cartilago cricoides. ccvv: cuerdas vocales.**

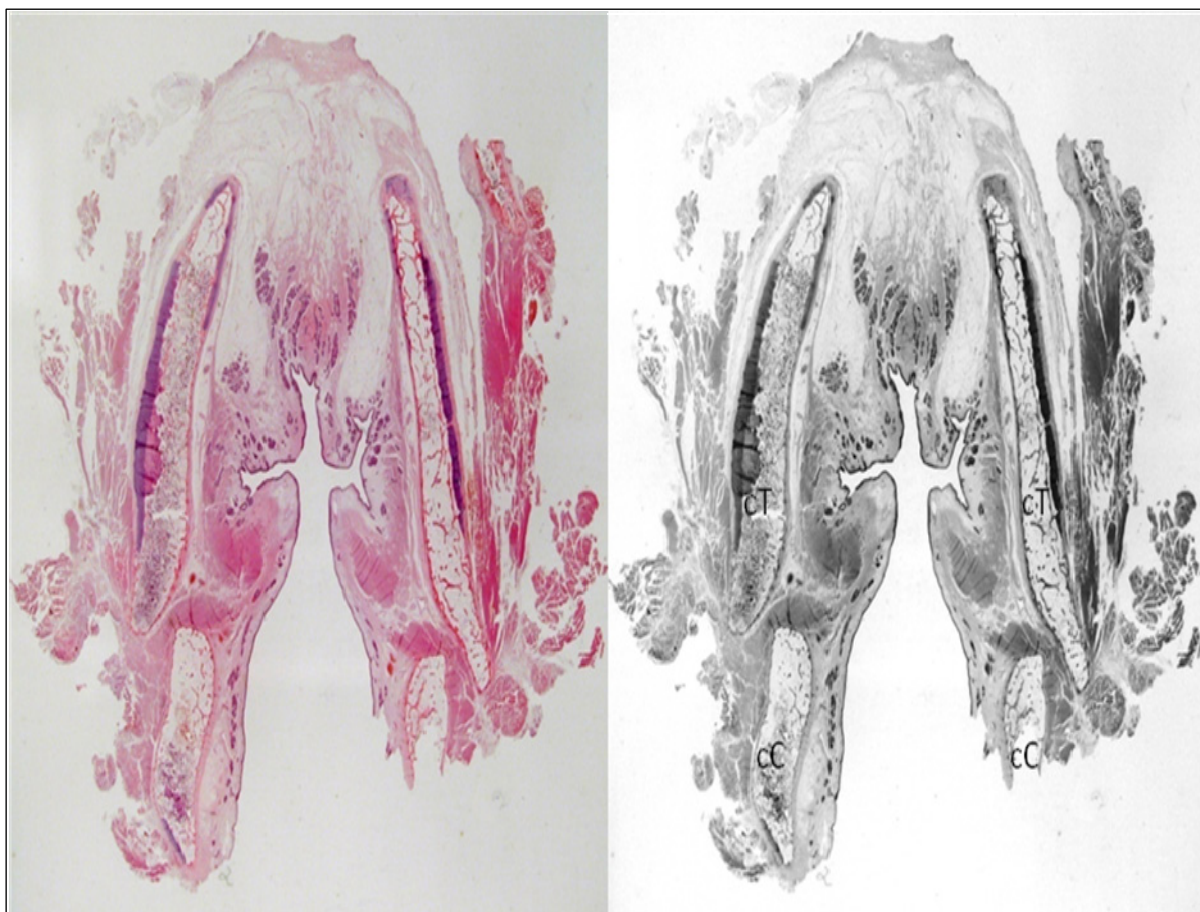


Figura 6.2.15: Corte coronal de laringe donde los cartílagos laríngeos presentan osificación severa (*). cT: cartílago tiroides. cC: cartílago cricoides.

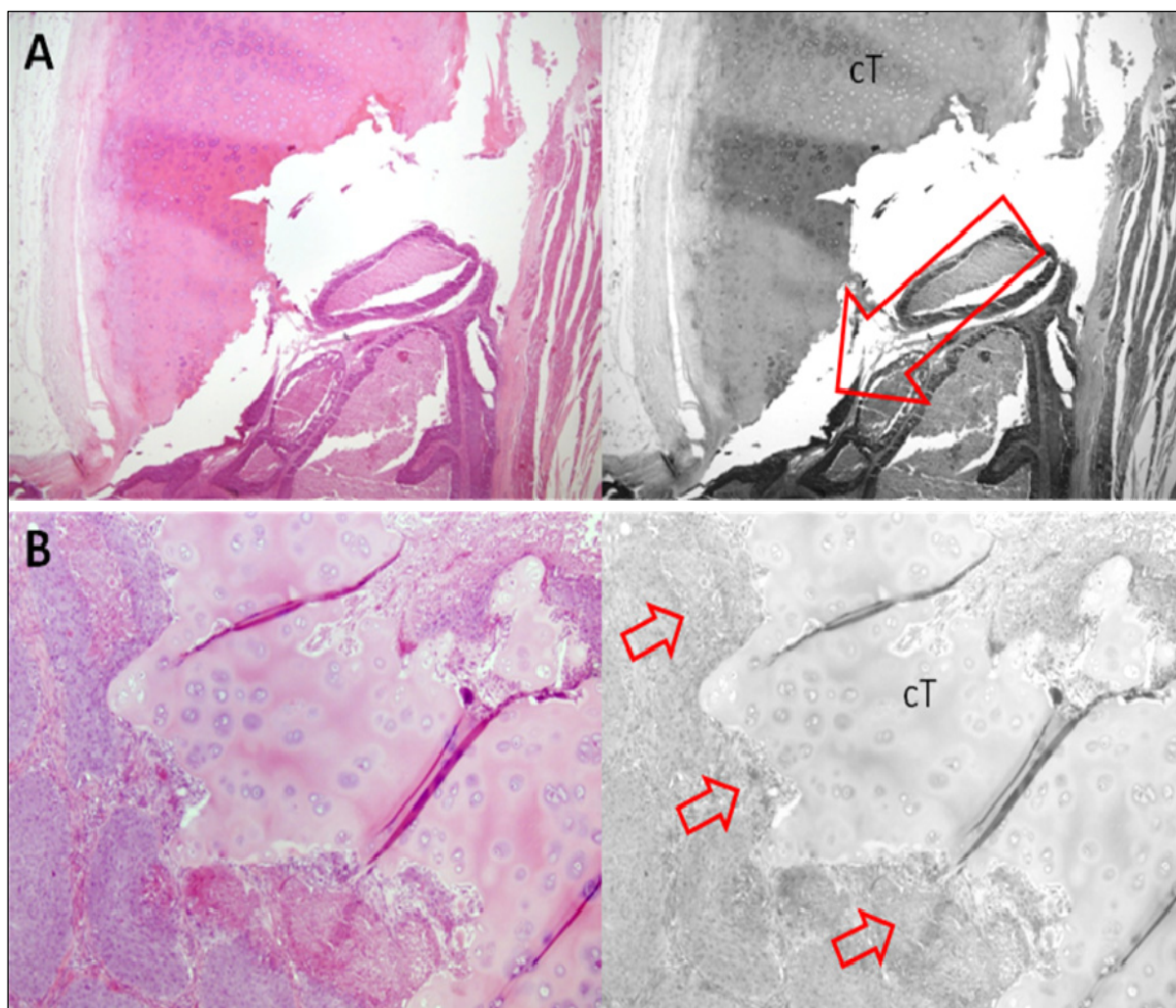


Figura 6.2.16: Infiltración del cartílago tiroides no osificado (cT). A: Infiltración completa del cartílago (flecha roja). B: Apolillamiento del cartílago por infiltración tumoral (flechas rojas).

6.2.1.6 Espesor tumoral e infiltración cartilaginosa

Con el fin de establecer una relación entre el tamaño del tumor y su tendencia a infiltrar los cartílagos laríngeos, dividimos los pacientes estudiados en tres categorías según su tamaño expresado en términos de espesor tumoral:

- Tumores menores de 0,6cm (figura 6.2.17).
- Tumores entre 0,6 y 0,9cm (figura 6.2.18).
- Tumores mayores de 0,9cm (figura 6.2.19).

Dentro de nuestra serie, 71 (44,1%) casos presentaban un tumor mayor de 0,9cm de los que 29 (40,9%), presentaban infiltración del cartílago tiroides y 11 (15,5%) del cartílago cricoides. La mayoría de los pacientes que presentaban infiltración del cartílago tiroides tenían un tumor mayor de 0,9cm (29). La presencia de infiltración del cartílago en tumores menores de 0,6cm es poco frecuente (Tabla 6.2.1.8).

De esta manera comprobamos que, en nuestra serie, a mayor espesor tumoral mayor probabilidad de presentar infiltración del cartílago. Así, los tumores con un espesor mayor de 0,9cm, suelen presentar con mayor frecuencia infiltración del cartílago tiroides ($p= 0,002$) y cricoides ($p= 0,94$) (figura 6.2.19). Igual sucede al estudiar la infiltración combinada de cricoides y tiroides (tabla 6.2.1.8).

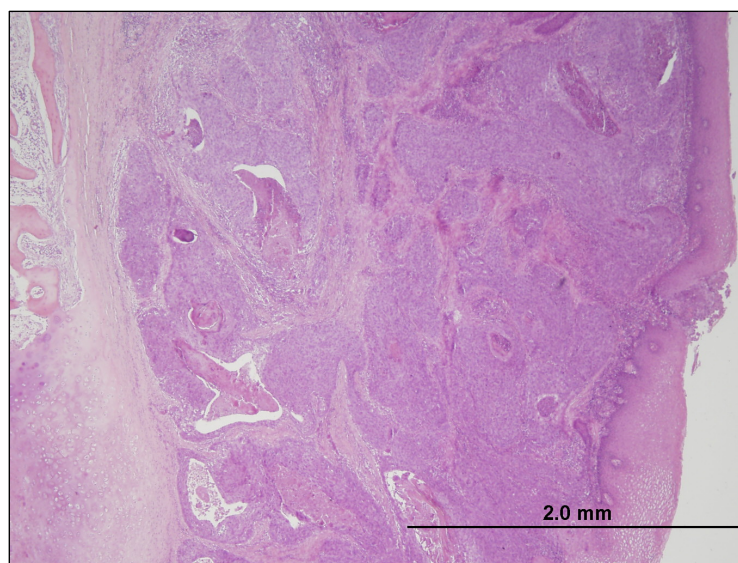


Figura 6.2.17: Tumor menor de 0,6 cm (2 mm)

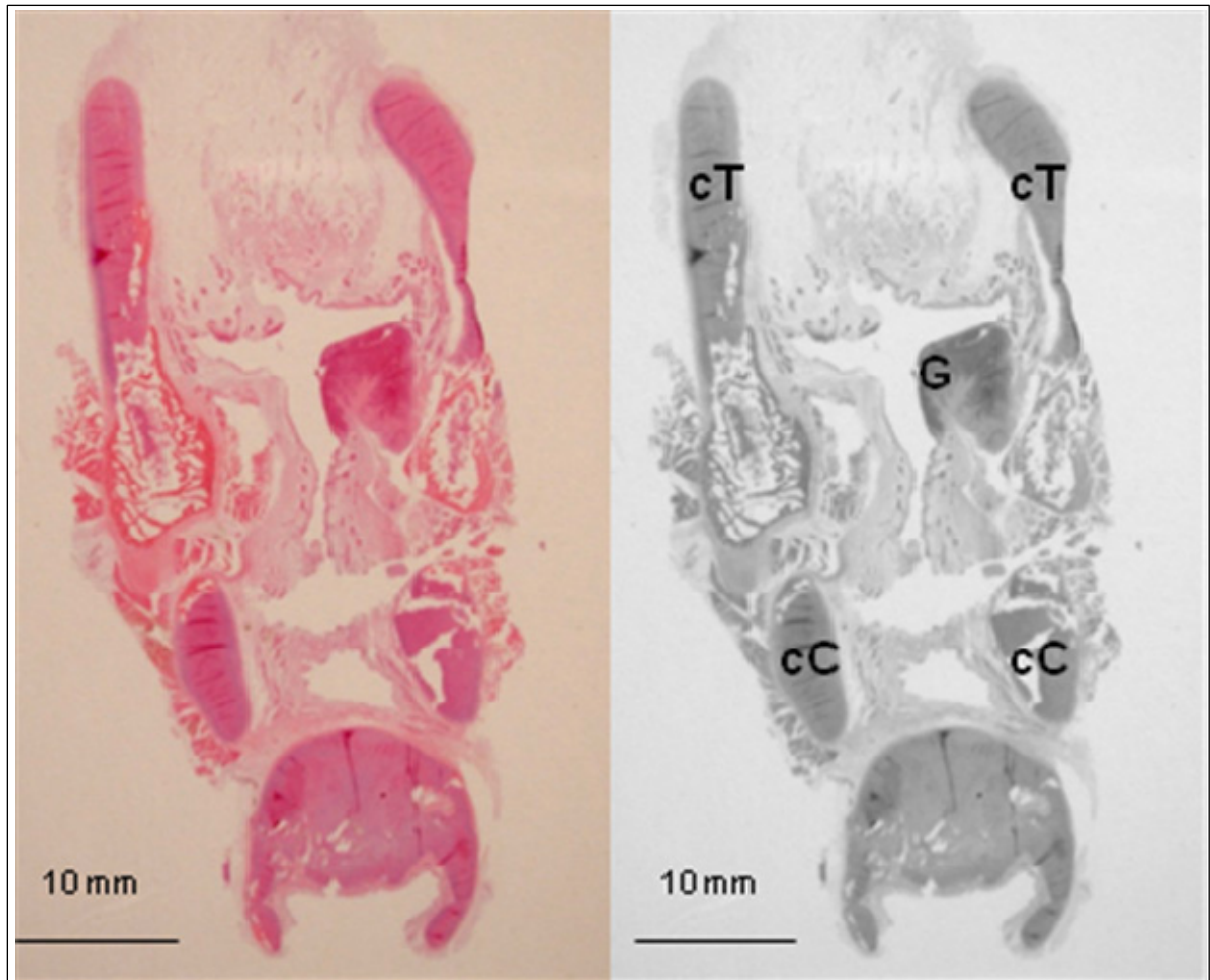


Figura 6.2.18: Corte coronal de un tumor glótico (G) de tamaño entre 0,6 y 0,9cm. cT: Cartílago Tiroides. cC: Cartílago Cricoides. Ccvv: Cuerdas vocales.

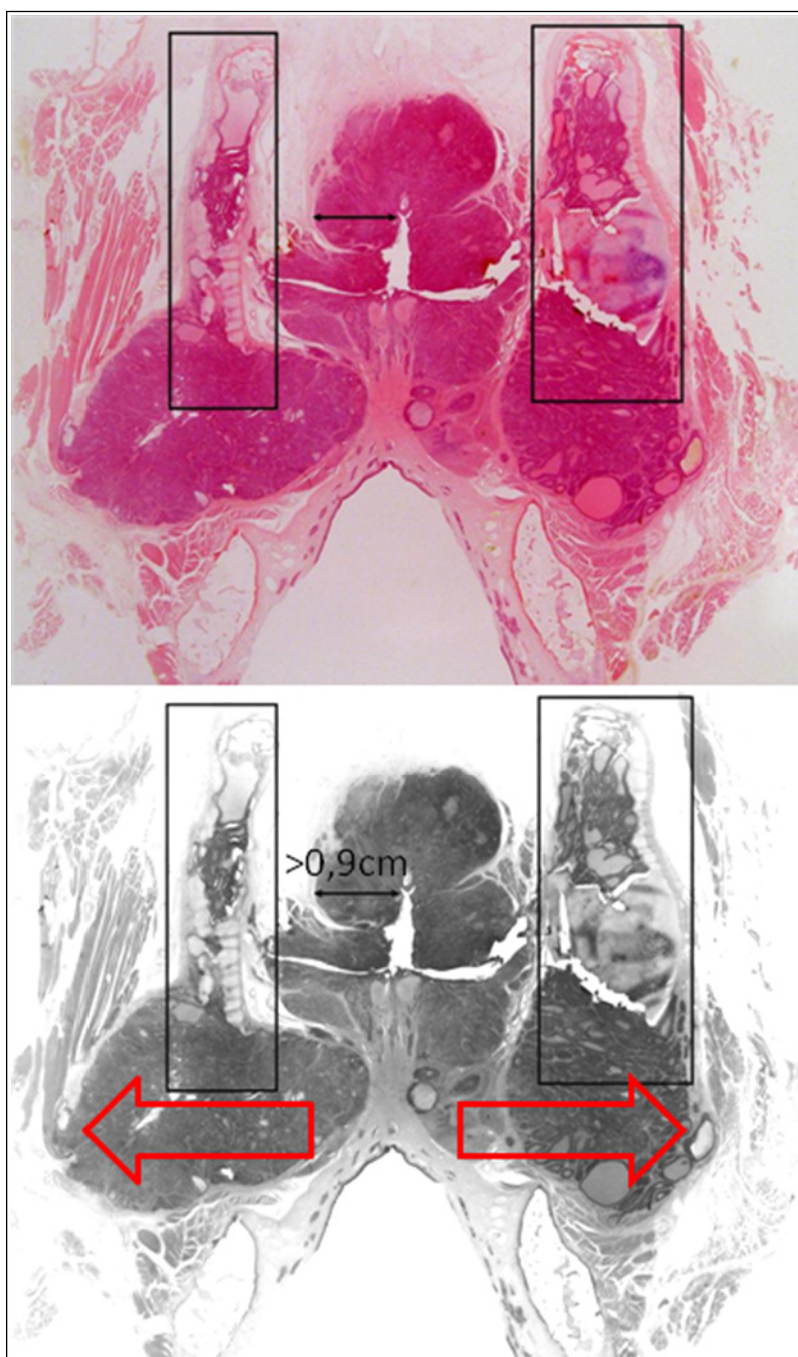


Figura 6.2.19: Corte coronal de un tumor transglótico mayor de 0,9cm con infiltración del cartílago tiroides (cT).

Tabla 6.2.1.8: Espesor tumoral e infiltración de los cartílagos laríngeos (n=144)

Infiltración Tiroides	Espesor tumoral			Total	p
	< 0,6cm	0,6 – 0,9cm	>0,9cm		
Si	3	16	29	48	P<0,005
	9,4%	39%	40,8%	33,3%	
No	29	25	42	96	
	90,6%	61%	52,2%	66,7%	
Total	32	41	71	144	
	100 %	100%	100%	100%	
Infiltración Cricoides					
Si	1	7	11	19	P=0,9
	3,1%	17,1%	15,5 %	13,2 %	
No	31	34	60	125	
	96,9%	82,9%	84,5%	86,8%	
Total	32	41	71	144	
	100 %	100%	100%	100%	
I. Tiroides y Cricoides					
Si	1	7	10	18	P=0,1
	3,1%	17,1%	14,1%	12,5%	
No	31	34	61	126	
	96,9%	82,9%	85,9%	87,5%	
Total	32	41	71	144	
	100 %	100%	100%	100%	

6.2.1.7 Características del TC e infiltración cartilaginosa

A un total de 134 pacientes se les realizó estudio de imagen mediante TC ya que, en algunos pacientes no se consideró necesaria la realización del mismo. Se valora dicho estudio a partir del informe emitido en su día por el radiólogo correspondiente¹⁴. Para estudiar la validez diagnóstica de la prueba de imagen, se toma como control el estudio de las piezas quirúrgicas mediante el método de Sección Seriada de Órgano Completo de Tucker^{105, 106, 107}.

En los estudios de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos sólo se trabaja con datos válidos. Es decir, en aquellos pacientes que no tienen TC o cuya estructura anatómica estudiada no ha sido valorada por el radiólogo, se les considerará como perdidos. De esta manera, el número de pacientes válidos para cada una de las variables consideradas en TC es: 93 para el cartílago tiroides, 83 para el cartílago cricoides, 73 para la comisura anterior, 84 para el cartílago aritenoides, 73 para la prelaringe y 97 para las adenopatías.

En nuestra serie (tabla 6.2.1.9), el TC muestra mayor **sensibilidad** para la infiltración del cartílago tiroides (64,5%) que para cricoides (61,1%) o aritenoides (50%). Para la detección de infiltración de comisura anterior, el TC tiene una sensibilidad del 77,9%.

La mayor **especificidad** del TC (tabla 6.2.1.9), la obtenemos en el estudio del cartílago cricoides (90%) frente al cartílago tiroides (85,5%) y aritenoides (71,8%).

El **Valor Predictivo Positivo** del TC (tabla 6.2.1.9) en el estudio del carcinoma de laringe que infiltra los cartílagos laríngeos es mejor en el tiroides (69%) que en cricoides (53,0%) o aritenoides (12,0%).

Destaca el alto **Valor Predictivo Negativo** del TC para los cartílagos aritenoides (94,9%), cricoides (92,7%) y tiroides (82,8). Éste es igualmente alto para el estudio de la comisura anterior (89,5%).

Tabla 6.2.1.9: Validez diagnóstica del TC. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN del TC (n= 134)

INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
	Afectado	Si	No	Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%	+CP	-CP
CARTILAGO TIROIDES TC	SI	20	9	64,5	85,5	69	82,8	4,4	0,4
	NO	11	53	(46,1-83)	(76,9-95,1)	(50,4-87,5)	(72,8-92,8)	(2,3-8,6)	(0,3-0,7)
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
CARTÍLAGO CRICOIDES TC	SI	8	7	61,6	90	53,3	92,7	6,2	0,4
	NO	5	63	(31,2-91,8)	(82,2-97,8)	(24,-81,9)	(85,7-99,6)	(2,7-4,0)	(0,2-0,6)
INFILTRACIÓN COMISURA ANTERIOR AP									
COMISURA ANTERIOR TC	SI	14	21	77,9	61,8	40,0	89,5	2,0	0,4
	NO	4	34	(55,8-99,8)	(48,1-75,6)	(22,3-57,7)	(78,4-100)	(1,3-3,1)	(0,2-0,9)
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO ARITENOIDES AP									
CARTÍLAGO ARITENOIDES TC	SI	3	22	50	71,8	12,0	94,9	1,77	0,7
	NO	3	56	(1,7-98,3)	(61,2-82,4)	(0,0-26,7)	(88,5-100)	(0,7-4,3)	(0,3-1,6)
INFILTRACIÓN PRELARINGE AP									
PRELARINGE TC	SI	11	8	52,4	84,6	57,9	81,5	3,4	0,6
	NO	10	44	(28,6-76,1)	(73,6-95,4)	(33,1-82,7)	(70,2-92,8)	(1,6-7,3)	(0,4-0,9)

IC: Intervalo de confianza; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; +CP: Cociente de probabilidad positivo; -CP: Cociente de probabilidad negativo; AP: Anatomía patológica.

Tanto para el cartílago tiroides como para el cartílago cricoides el **cociente de probabilidad positivo (+CP)** tiene un valor considerable, siendo de 6,2 y de 4,4 respectivamente. De esta manera, la probabilidad de que una determinación de infiltración de los cartílagos cricoides y tiroides mediante TC es 6,2 y 4,4 veces más probable respectivamente que se produzca en un paciente con infiltración de dichos cartílagos **respecto a los pacientes sin dicha infiltración**.

Para interpretar el **cociente de probabilidad negativo (-CP)**, debemos calcular su inverso (1/-CP). De tal manera que los inversos del cociente de probabilidad serán:

- Cartílago Tiroides TC: 2,5.
- Cartílago Cricoides TC: 2,5.
- Comisura Anterior TC: 2,5.
- Cartílago Aritenoides TC: 1,42.
- Infiltración de Prelaringe TC: 1,7.

El mejor cociente de probabilidad negativo se obtiene para la determinación de infiltración de tiroides (0,4), cricoides (0,4) y comisura anterior (0,4). Interpretamos que tener una prueba negativa de estas estructuras en el TC (no infiltración) es 2,5 veces más probable que se produzca en pacientes que no las tienen infiltradas **respecto a los que presentan la infiltración.**

El reto a la hora de determinar mediante TC la infiltración o no de los diferentes cartílagos de la laringe, surge con las microinfiltraciones o infiltraciones de pequeño tamaño. En nuestro estudio hemos diferenciado entre infiltración vertical (extensión de la infiltración a 1/3, 2/3 y 3/3 de la superficie del cartílago) y horizontal (infiltración mínima del cartílago e infiltración que atraviesa el cartílago) y posteriormente las hemos combinado para establecer los patrones de infiltración cartilaginosa en tiroides y cricoides. De esta manera podremos conocer el valor diagnóstico del TC a la hora de valorar las mínimas infiltraciones cartilaginosas.

Considerando la validez del TC en la valoración de **microinfiltraciones del cartílago tiroides** (Tablas 6.2.1.10), apreciamos que la sensibilidad de la prueba para esas microinfiltraciones (Infiltración parcial focal) es muy baja (25%) aumentando lógicamente a medida que la infiltración tumoral es mayor, siendo muy buena cuando el tumor atraviesa el cartílago (Infiltración horizontal completa) y óptima cuando el tumor ocupa la extensión en vertical del cartílago (3/3 del cartílago). Cabe destacar que la especificidad al considerar la invasión en vertical permanece entorno al 70% mientras que en la invasión en horizontal perforante es del 84%. En las infiltraciones parciales focales, el valor predictivo positivo es llamativamente bajo (6,9%) y el valor predictivo negativo es bastante alto (90,6%).

Tabla 6.2.1.10 Validez diagnóstica del TC en la microinfiltración del cartílago Tiroides.

INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
	Afectado	Si	No	Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%	+CP	-CP
1/3 CARTILAGO TIROIDES TC (Focal)	SI	8	21	50,00 (22,4-77,6)	72,7 (62,1-83,3)	27,6 (9,6-45,6)	87,5 (78,6-96,4)	1,8 (1,0-3,4)	0,6 (0,4-1,1)
	NO	8	56						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
2/3 CARTILAGO TIROIDES TC (Extensa)	SI	4	25	57,1 (13,3-100)	70,9 (60,6-81,1)	13,6 (0,0-28,0)	95,3 (89,3-100)	1,9 (0,9-4,0)	0,6 (0,3-1,4)
	NO	3	61						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
3/3 CARTILAGO TIROIDES TC (Masiva)	SI	8	21	100 (93,8-100)	75,3 (65,5-85,1)	27,6 (9,6-45,6)	100 (99,2-100)	4,1 (2,8-5,9)	-
	NO	0	64						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
I. PARCIAL CARTILAGO TIROIDES TC	SI	2	27	22,2 (0,0-55)	67,9 (57,3-78,4)	63,4 (53,1-73,8)	89,1 (80,6-97,5)	0,7 (0,2-2,4)	1,6 (0,8-1,7)
	NO	7	57						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
I. COMPLETA CARTILAGO TIROIDES TC	SI	18	11	81,8 (63,4-100)	84,5 (75,4-93,6)	62,1 (42,7-81,5)	93,8 (87,0-100)	0,7 (0,5-0,9)	0,2 (0,1-0,5)
	NO	4	60						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO TIROIDES AP									
I. PARCIAL FOCAL CARTILAGO TIROIDES TC	SI	2	27	25,0 (0,0-61,3)	68,2 (57,8-78,7)	6,9 (0,0-17,8)	90,6 (82,7-98,6)	0,8 (0,2-2,72)	1,1 (0,7-1,7)
	NO	6	58						

IC: Intervalo de confianza; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; +CP: Cociente de probabilidad positivo; -CP: Cociente de probabilidad negativo; AP: Anatomía patológica.

La capacidad del TC para valorar las **microinfiltraciones del cartílago cricoides** (tabla 6.2.1.11) resulta ser mejor que para las microinfiltraciones del tiroides. La sensibilidad es del 60% en las invasiones verticales de un tercio y entorno al 50% para las invasiones parciales y parciales focales. Igualmente la especificidad alcanza valores entre 85% y 87%. El valor predictivo negativo es igualmente alto en todos los casos, por encima del 90%. No siendo tan buenas las cifras de valor predictivo positivo.

Tabla 6.2.1.11 Validez diagnóstica del TC en las micro infiltración del cartílago Cricoides.

INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
	Afectado	Si	No	Sensibilidad IC 95%	Especificidad IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%	+CP	-CP
1/3 CARTILAG CRICOIDES TC (Focal)	SI	6	9	60,0 (24,7-95,3)	87,7 (79,4-96)	40,0 (11,9-68,1)	94,1 (87,8-100)	4,9 (2,2-10,8)	0,5 (0,2-1)
	NO	4	64						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
2/3 CARTILAGO CRICOIDES TC (Extensa)	SI	0	15	0,0 (0,0-84,2)	81,7 (72,7-90,7)	0,0 (0,0-21,8)	98,5 (94,9-100)	-	-
	NO	1	67						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
3/3 CARTILAGO CRICOIDES TC (Masiva)	SI	2	13	100 (75-100)	83,6 (75,3-92,6)	13,3 (0,0-33,9)	100 (99,3-100)	6,2 (3,8-10,3)	-
	NO	0	68						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
I. PARCIAL CARTILAGO CRICOIDES TC	SI	4	11	50,0 (9,1-90,9)	85,33 (76,7-94,0)	26,7 (1-52,4)	94,1 (87,8-100)	3,4 (1,4-8,2)	0,6 (0,3-1,2)
	NO	4	64						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
I. COMPLETA CARTILAGO CRICOIDES TC	SI	4	11	80,0 (35-100)	85,9 (77,5-94,3)	26,7 (1-52,4)	98,5 (94,9-100)	5,7 (2,8-11,4)	0,2 (0,0-1,4)
	NO	1	67						
INFILTRACIÓN CARTÍLAGO CRICOIDES AP									
I. PARCIAL FOCAL CARTILAGO CRICOIDES TC	SI	4	11	57,1 (13,3-100)	85,5 (77-94,1)	26,7 (1-52,3)	95,6 (90-100)	4 (1,7-9,2)	0,5 (0,2-1,2)
	NO	3	65						

IC: Intervalo de confianza; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; +CP: Cociente de probabilidad positivo; -CP: Cociente de probabilidad negativo; AP: Anatomía patológica.

Dentro de los pacientes que tienen estudiada la infiltración cartilaginosa mediante TC, en la infiltración del cartílago tiroides transcartilaginosa se logró una sensibilidad del 20,7%, una especificidad del 96,9%, VPP del 75% y VPN del 72,9%. En la infiltración transcartilaginosa extensa del tiroides, la sensibilidad fue del 13,8%, la especificidad del 96,9%, el VPP del 66,7% y el VPN del 71,3%. En el resto de patrones de infiltración parciales (extensa y masiva) y transcartilaginosa (focal, extensa y masiva), la muestra se fragmentaba demasiado, siendo el tamaño muestral insuficiente para analizar los índices de validez diagnóstica.

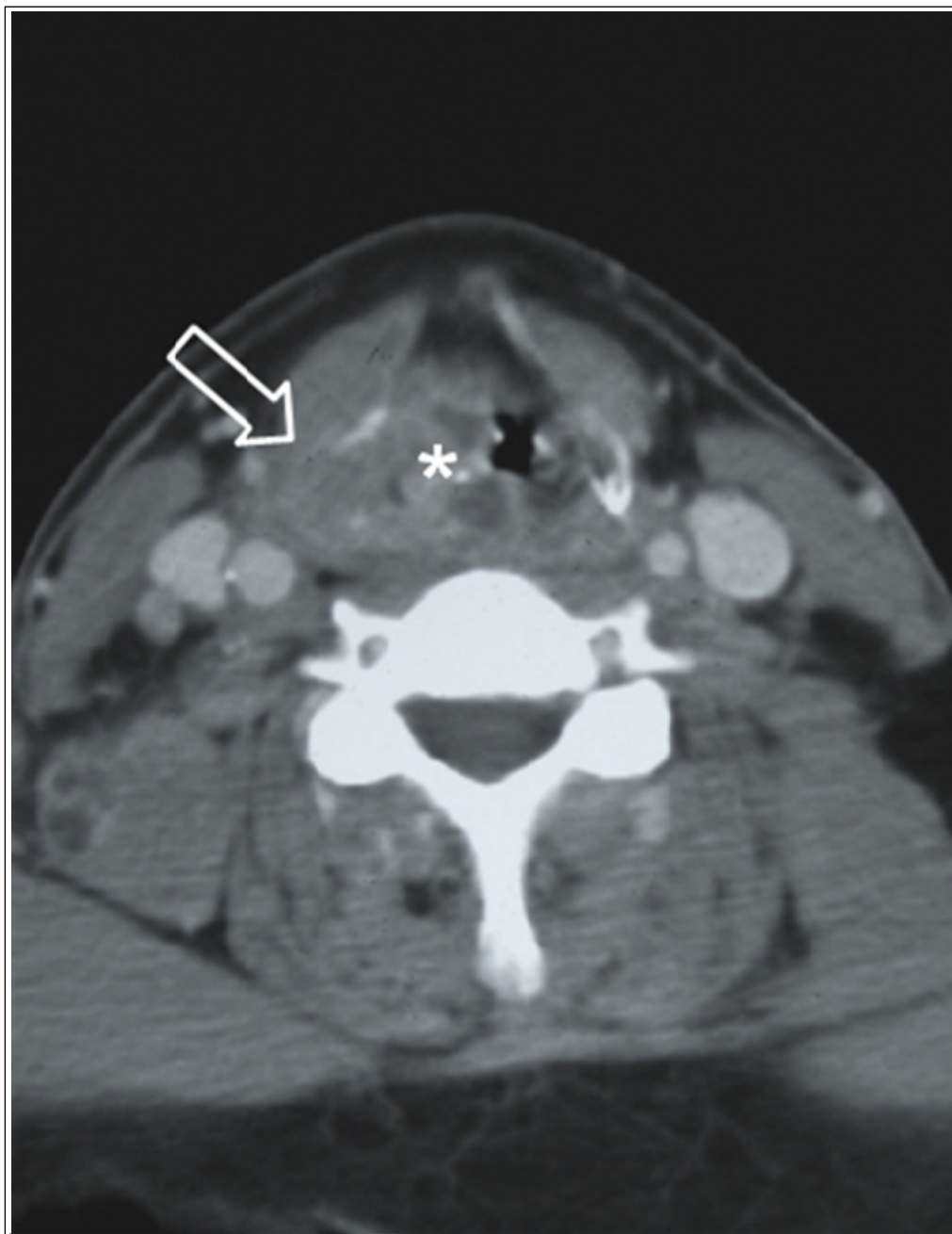


Figura 6.2.20: Tumoración de seno piriforme con extensión a través de la lamina tiroidea derecha en su porción posterior hasta infiltrar tejidos prelaríngeos. Se aprecia adenopatía cervical posterior derecha.

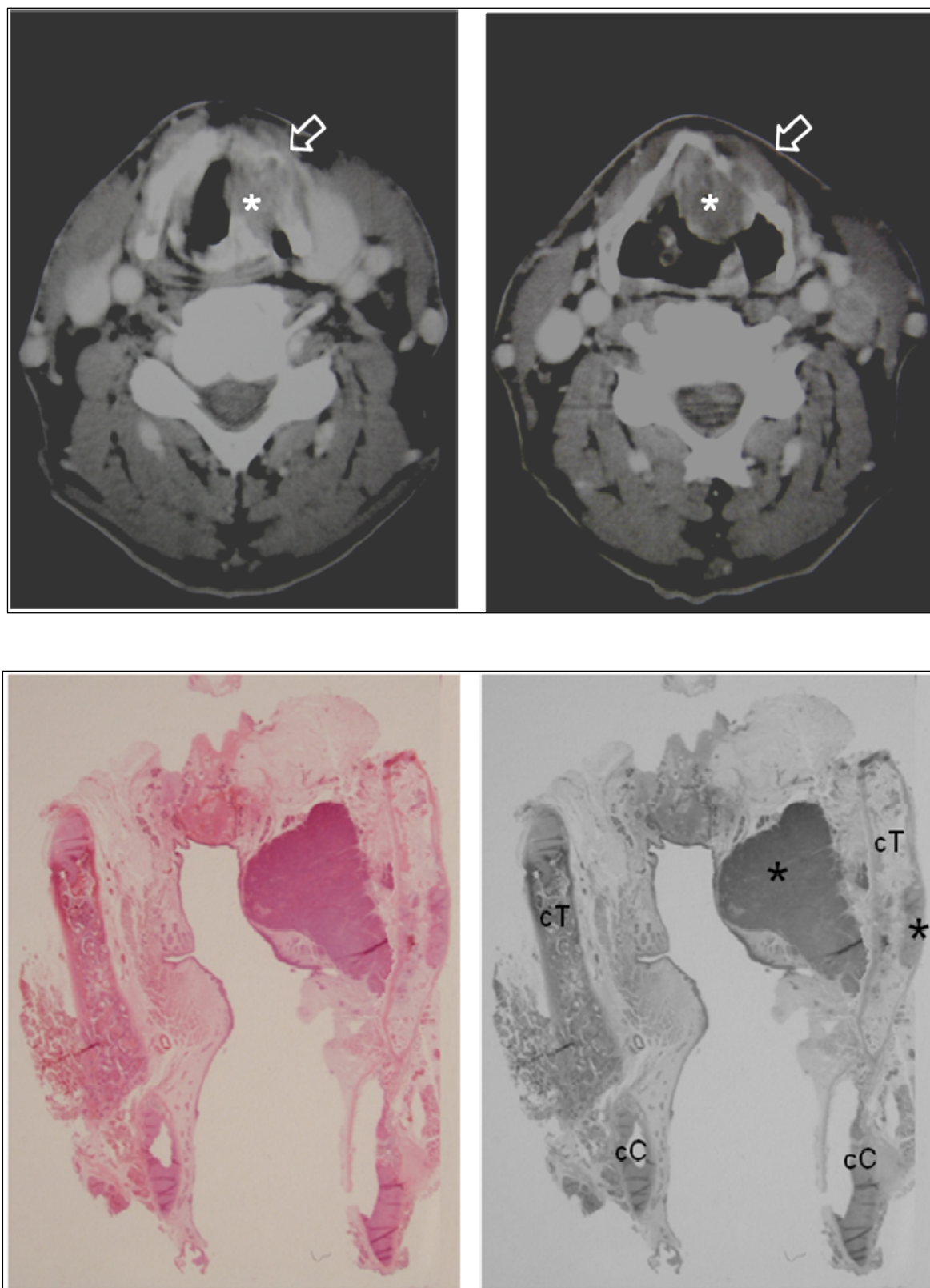


Figura 6.2.21: Tumoración transglótica (*) con infiltración de la lámina tiroidea izquierda transcartilaginosa masiva (flecha). Se aprecia adenopatía cervical posterior derecha. En la imagen de sección seriada de órgano completo se muestra un corte coronal en el que el tumor ocupa la hemilaringe izquierda infiltrando el cartílago tiroideo (cT).

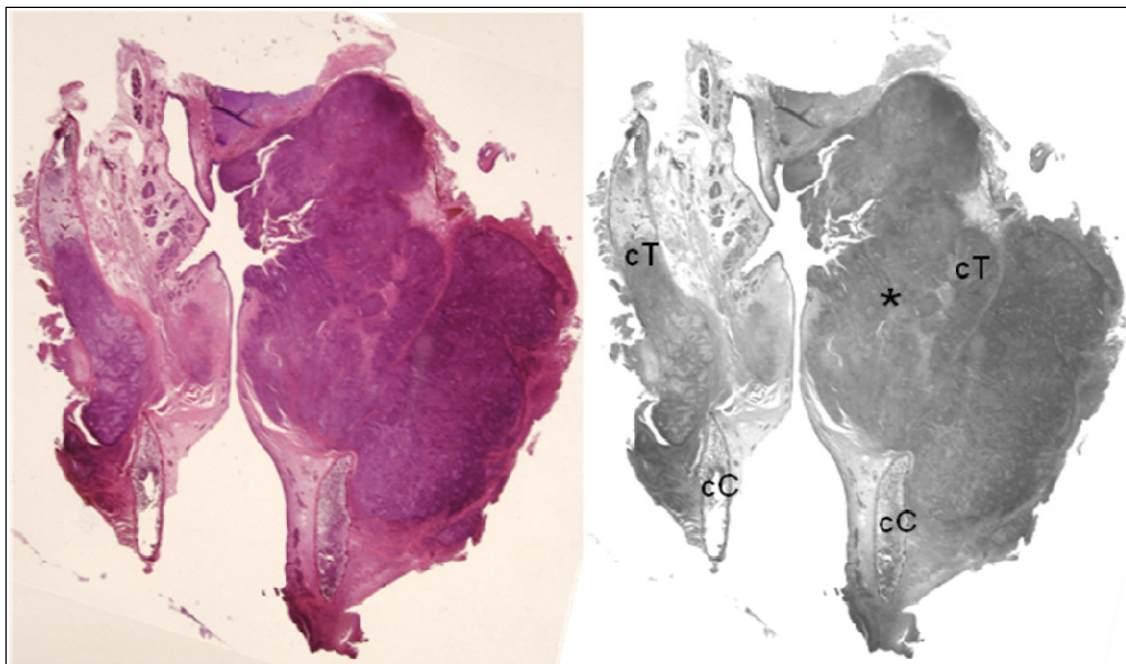
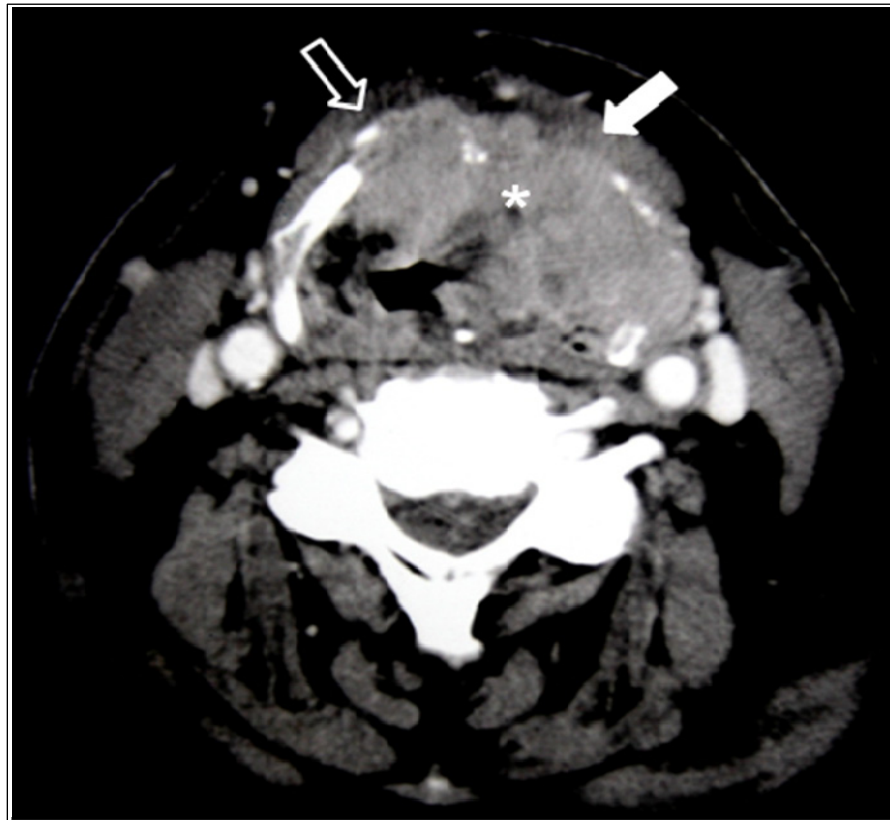


Figura 6.2.22: Tumoración de seno piriforme (*) que infiltra y destruye la lámina izquierda del cartílago tiroides (flecha llena) y cruza la línea media hasta afectar al tercio anterior de la lámina tiroidea derecha (flecha). Se aprecia igualmente destrucción del aritenoides. En el corte coronal de sección seriada de la laringe vemos un gran tumor de seno piriforme (*) que destruye la lámina tiroidea izquierda y se hace extralaringeo



Figura 6.2.23: Gran masa de hemilaringe izquierda (*) que infiltra la lámina tiroidea izquierda hasta hacerse extralaringea (flecha rellena). A: Se respeta la comisura anterior. B: Tanto la comisura como el aritenoides (flechas), que aparece esclerosado, están infiltrados.

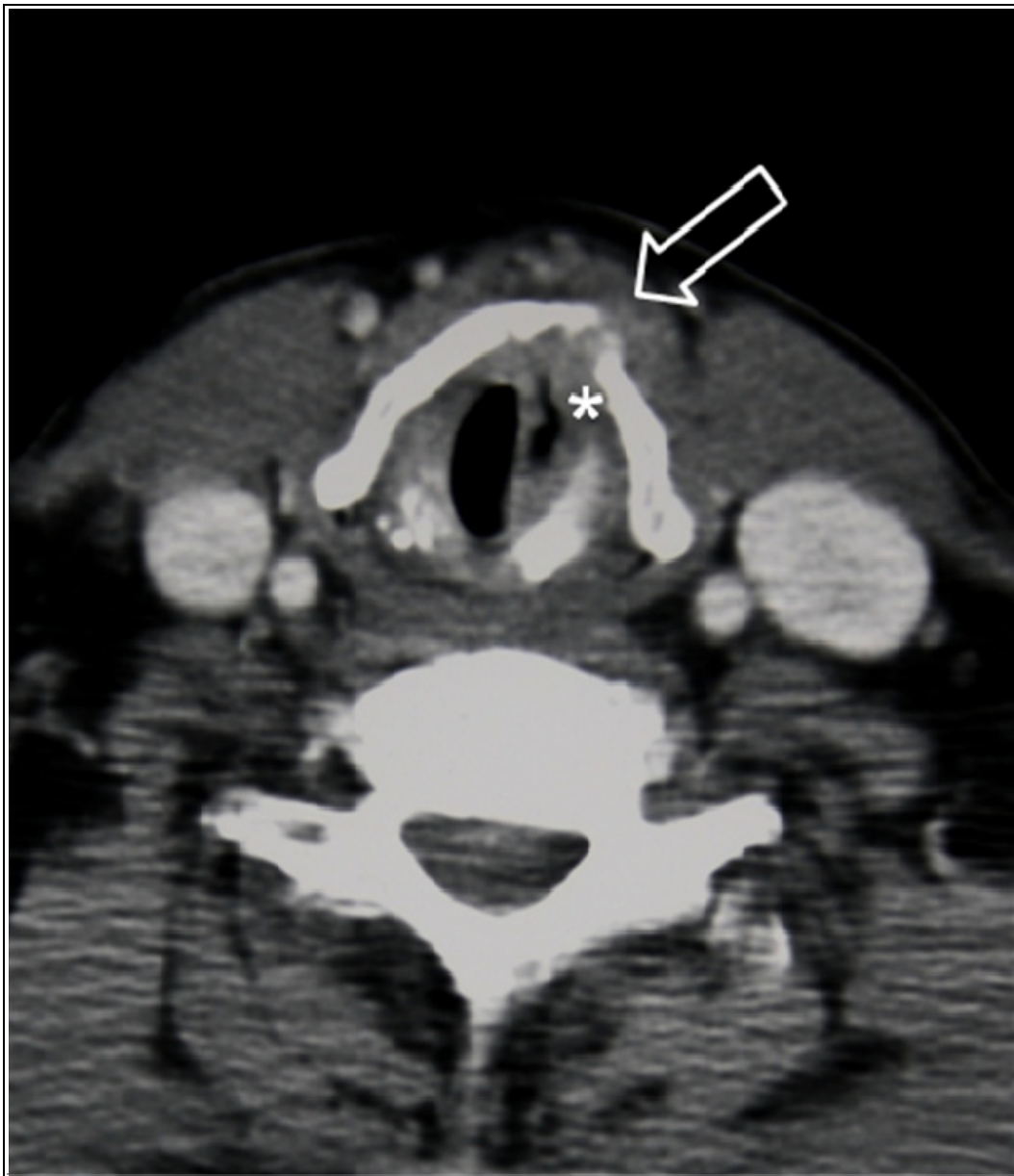


Figura 6.2.24: Tumoración de hemilaringe izquierda (*) que se extiende lateralmente hacia el espacio para laríngeo presentando una imagen sugerente de destrucción o erosión de la lámina izquierda del cartílago tiroides. Presenta un laringocele izquierdo asociado y adenopatías en las cadenas yugulares internas derecha e izquierda.

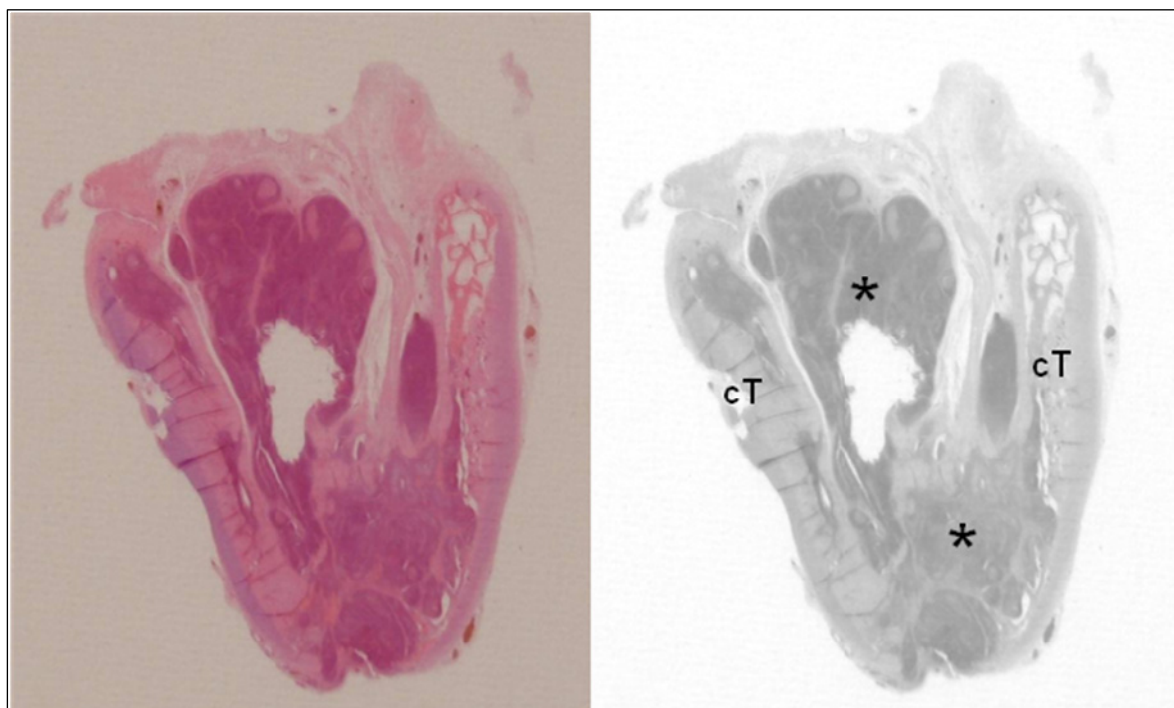
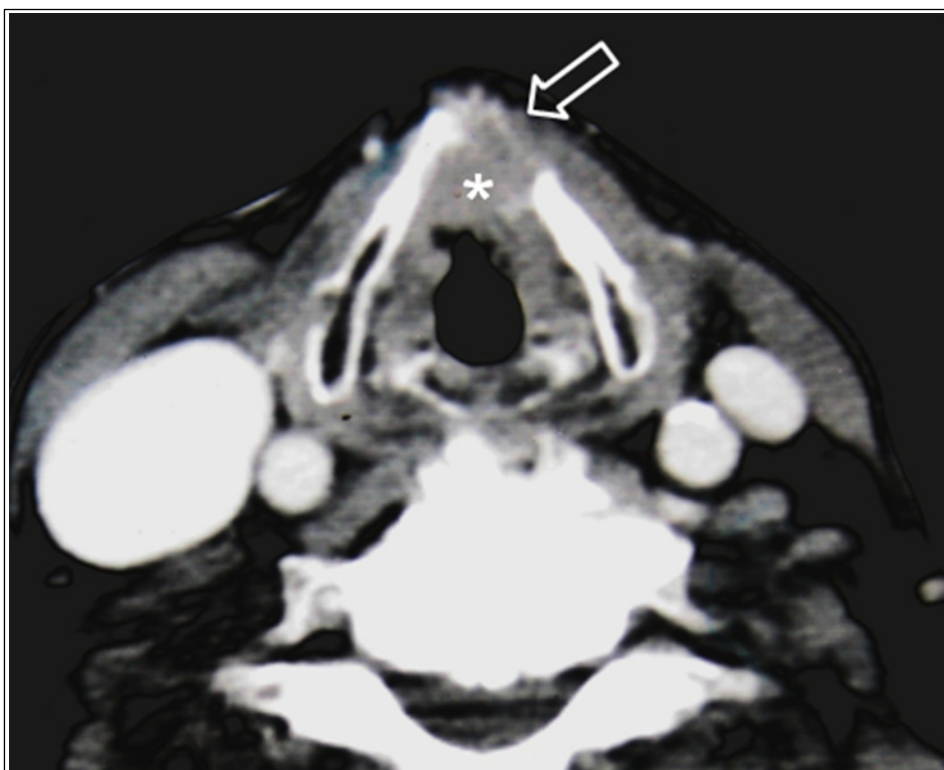


Figura 6.2.25: Tumor transglótico izquierdo con infiltración del cartílago tiroides y de la comisura anterior (*) donde se hace extralaríngeo (flecha). La imagen de sección seriada de órgano completo corresponde a un corte coronal muy anterior en el que se aprecia como las láminas tiroideas (cT) se van aproximando hasta unirse en la comisura anterior que, en este caso, está infiltrada por tumor (*).

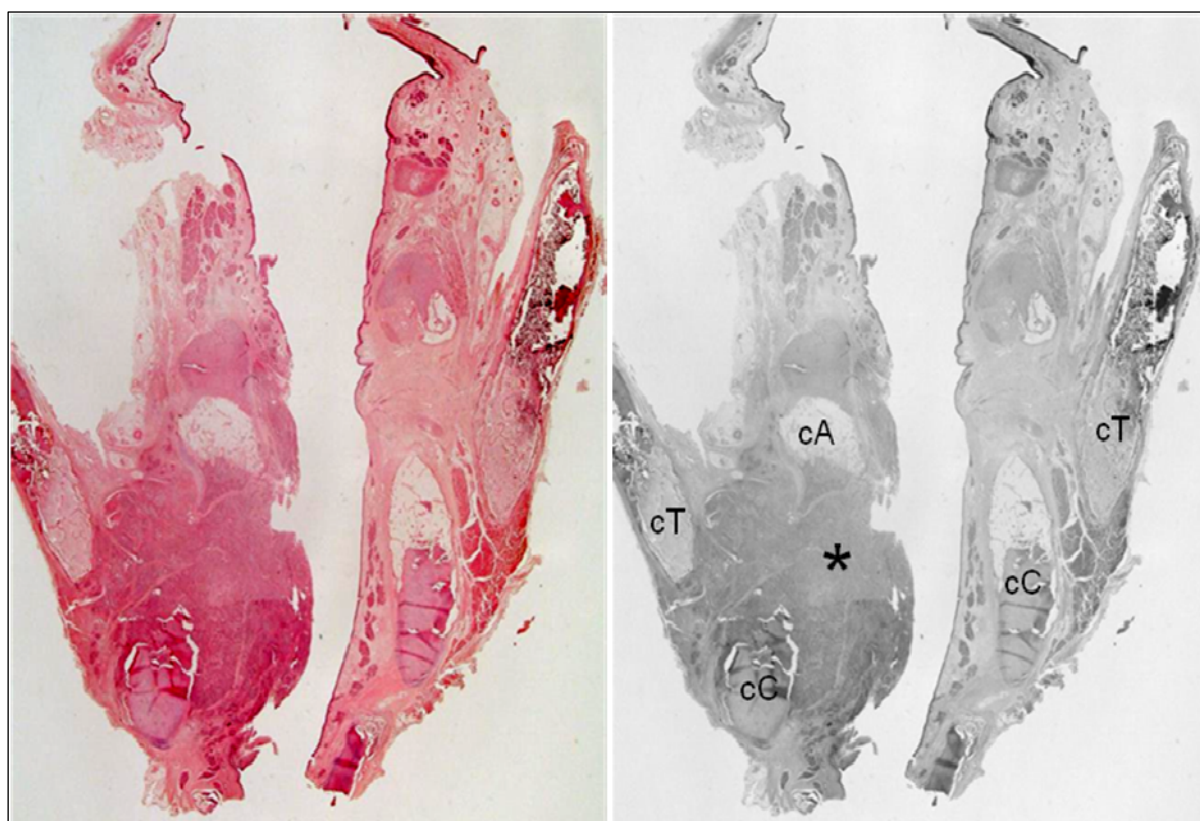
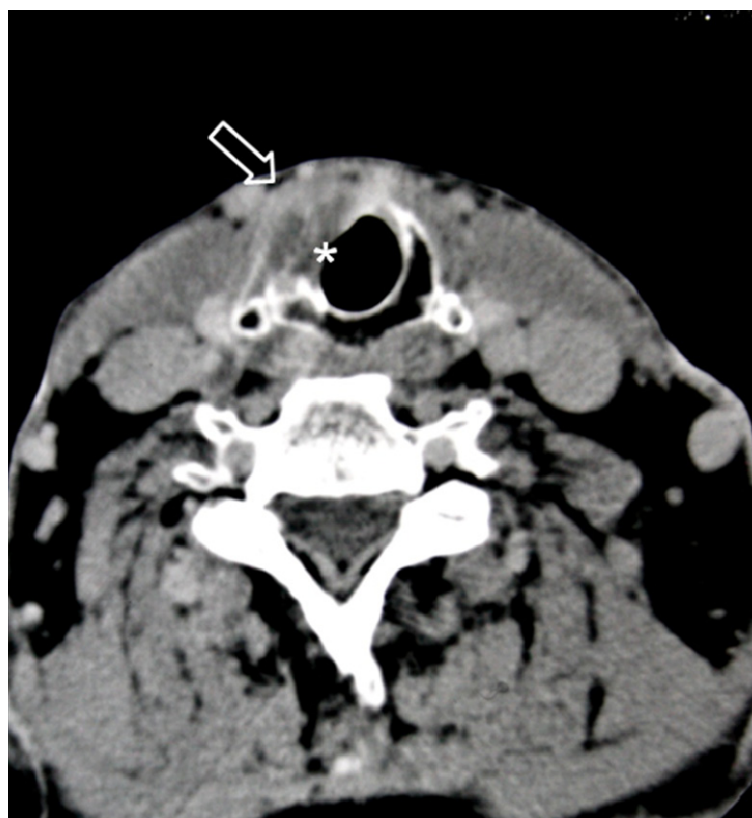


Figura 6.2.26: Tumor glótico con extensión subglótica (*) que infiltra la parte anterior y derecha del cartilago cricoides (flecha) con probable afectación de la musculatura prelaringea derecha. La imagen de sección seriada de órgano completo corresponde a un corte coronal en el que se aprecia el tumor glótico (*) con extensión subglótica y destrucción del cartilago cricoides (cC) haciéndose extralaringeo a través del espacio intercricotiroides. cT: Cartilago tiroides, cA: cartilago aritenoides.

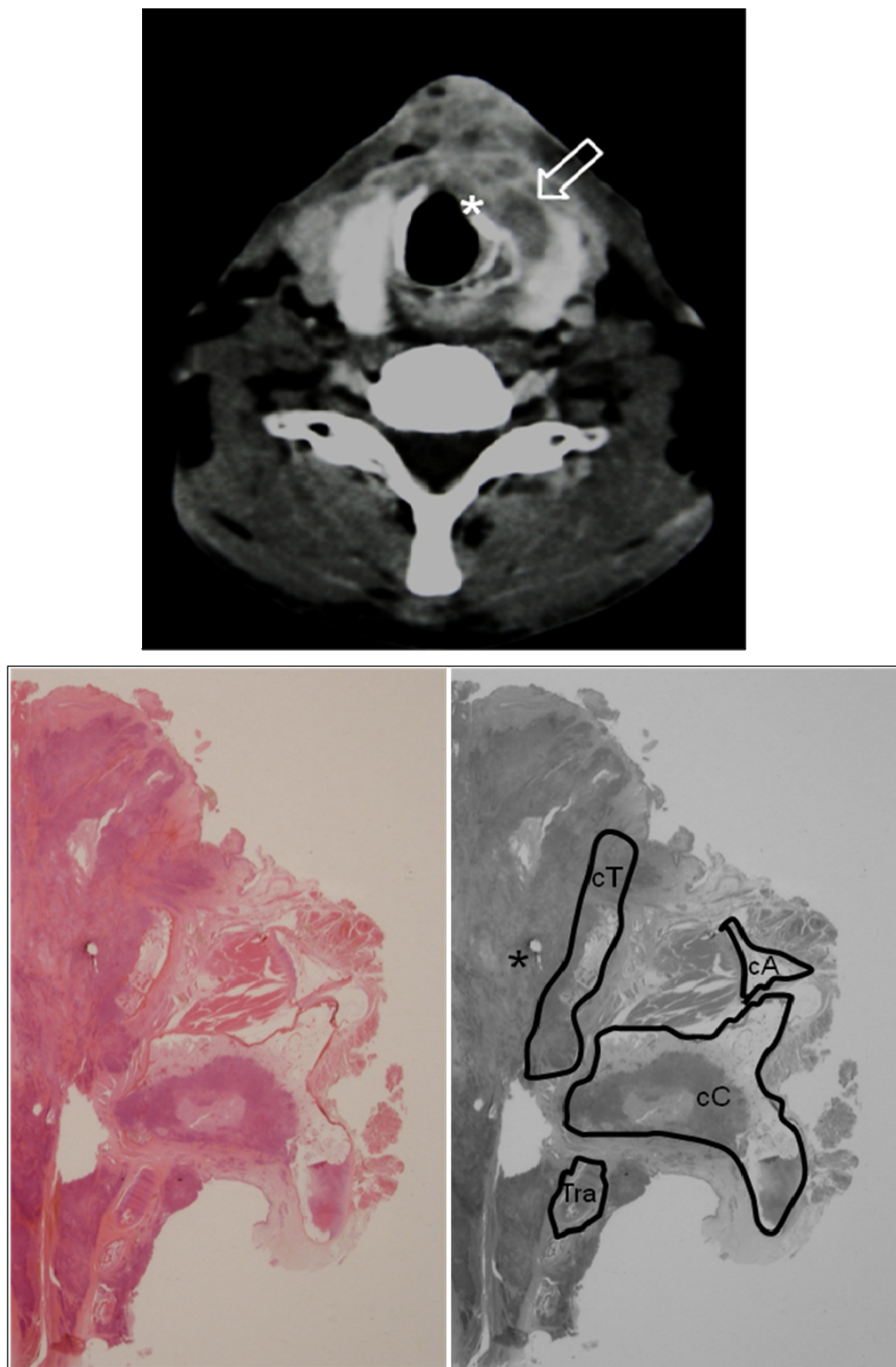


Figura 6.2.27: Tumor transglótico (*) que erosiona la porción medial e izquierda del cartílago cricoides con extensión extralaringea que infiltra al lóbulo tiroideo izquierdo (flecha). Adenopatías latero cervicales derechas. La imagen de anatomía patológica corresponde aun corte sagital en el que se han dibujado la silueta correspondiente a los cartílagos tiroides (cT), cricoides (cC), aritenoides (cA) y traqueales. Se aprecia la presencia de tumor extralaringeo y como éste ha destruido los cartílagos.

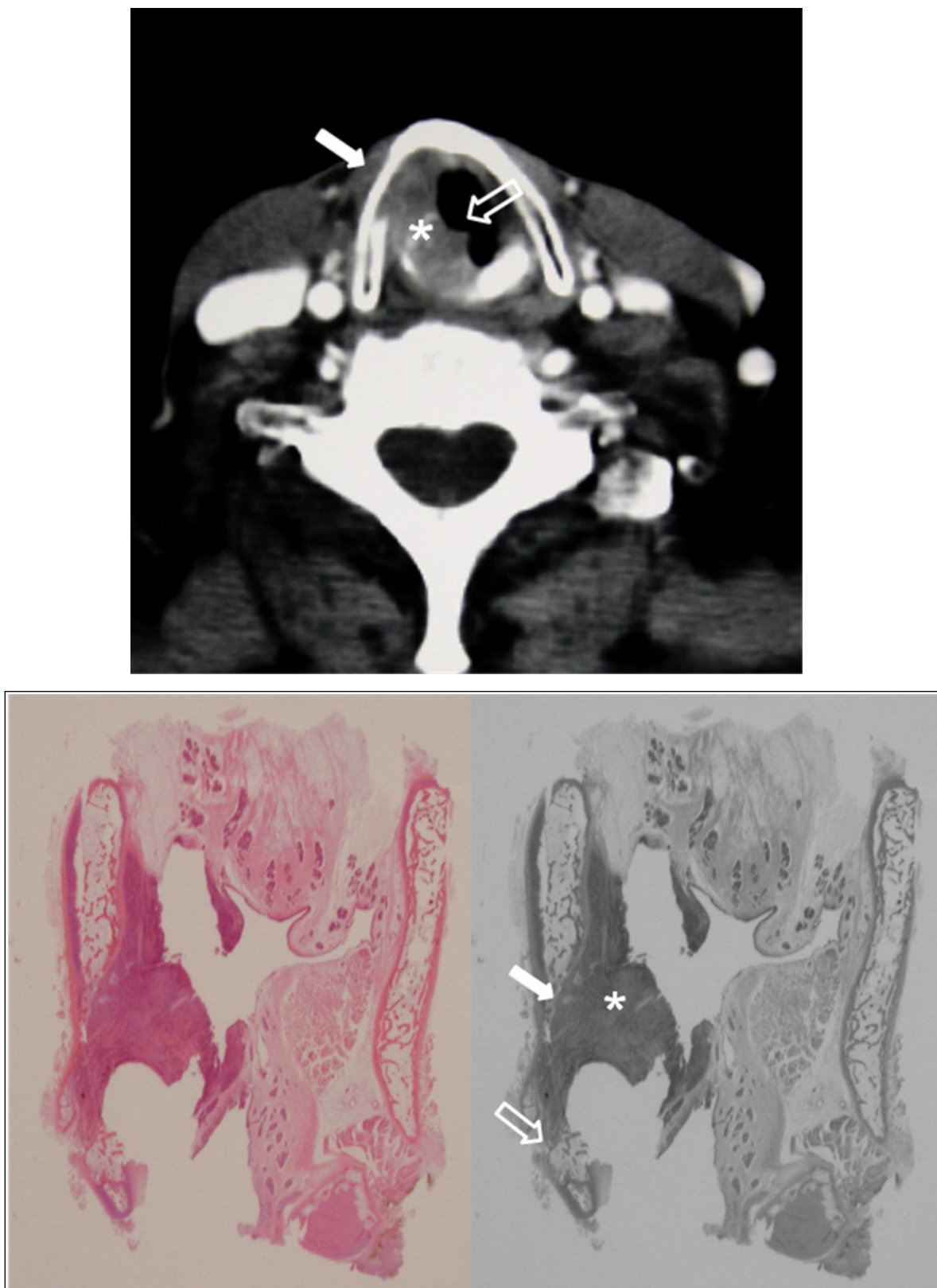


Figura 6.2.28: TC y sección seriada (corte coronal) de tumoración de hemilaringe derecha (*) con infiltración masiva de cartilago cricoides derecho (flecha), tercio anterior de tiroides con erosión de la cortical interna (flecha rellena).

6.2.1.8 Adenopatías metastásicas e infiltración cartilaginosa

Dentro de los 160 pacientes estudiados, se realizaron vaciamientos ganglionares cervicales en 120. Se relaciona la presencia de infiltración de cartílagos que conforman el esqueleto de la laringe con la presencia de adenopatías metastásicas.

En aquellos pacientes que presentan infiltración del cartílago tiroides (tabla 6.2.1.12), encontramos adenopatías positivas en 14 pacientes unilateralmente y en 5 pacientes bilateralmente, de esta manera 19 (55,9%) de los 34 pacientes con infiltración cartilaginosa en las que se realizó vaciamiento ganglionar cervical presentaban metástasis ganglionares, sin ser estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,277$).

Se realizó vaciamiento ganglionar cervical en 15 de los 19 pacientes con infiltración del cartílago cricoides. De estos, 5 no presentaban adenopatías metastásicas mientras que los 10 restantes sí las presentaban, 4 de forma bilateral y 6 unilateralmente ($p=0,81$) (tabla 6.2.1.12).

Considerando la infiltración combinada cricoidea y tiroidea, los resultados obtenidos son prácticamente idénticos a los obtenidos al considerar solamente el cartílago cricoides, exceptuando un caso de adenopatías metastásicas bilaterales que corresponde al único caso de infiltración aislada de cricoides, único caso de tumor subglótico (tabla 6.2.1.12).

Tabla 6.2.1.12: Metástasis ganglionares e infiltración de los cartílagos laríngeos (n=120)

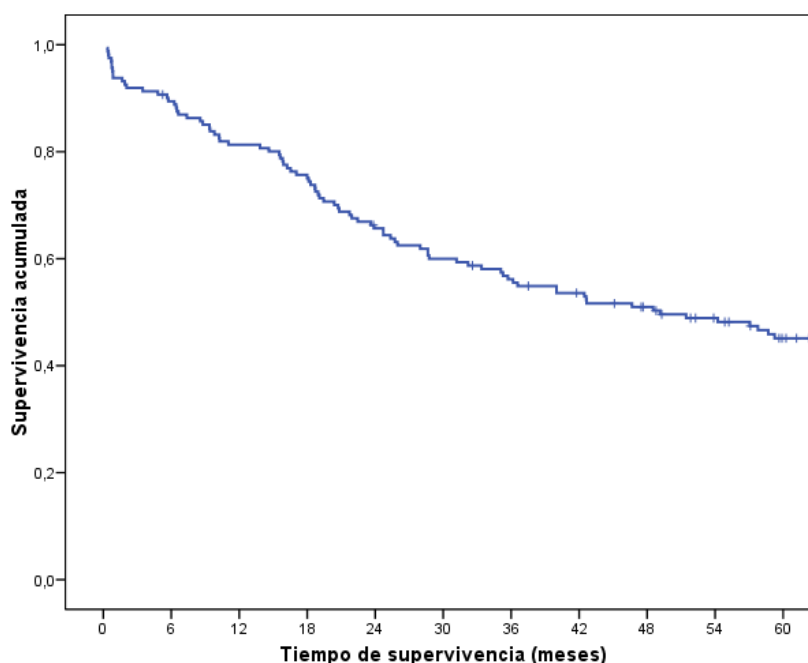
Cartílago tiroides infiltrado	Metástasis ganglionares cervicales			Total	p
	Bilaterales	Unilaterales	Negativas		
Si	5 14,71%	14 41,18%	15 44,12%	34 100%	P= 0,28
No	24 27,90%	28 32,56%	34 39,53%	86 100%	
Total	29 24,17%	42 35 %	49 40,83%	120 100%	
Cartílago cricoides infiltrado					
Si	4 26,67%	6 40%	5 33,33%	15 100%	P= 0,81
No	25 23,80%	36 34,29%	44 41,90%	105 100%	
Total	29 24,17%	42 35%	49 40,83%	120 100%	
Cartílagos cricoides Y tiroides infiltrados					
Si	3 21,43%	6 42,86%	5 35,71%	14 100%	P= 0,81
No	26 24,53%	36 33,96%	44 41,51%	106 100%	
Total	29 24,17%	42 35%	49 40,83%	120 100%	

6.3 EVOLUCIÓN CLÍNICA E INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA

6.3.1 MORTALIDAD GLOBAL

Del total de la muestra (161 pacientes), el 76% (98) falleció en el periodo del estudio. De estos, 52 (53,1%) fue por carcinoma epidermoide de laringe y 46 (46,9%) por otras causas. La mortalidad global de la muestra por carcinoma de laringe fue del 32,3%. La mediana de supervivencia global fue de 49,15 meses (3,55 años) (RIQ: 0,0 - 18,13 meses).

La figura 6.3.1.1 describe la supervivencia acumulada (mortalidad global por todas las causas) de la población durante los 5 años posteriores al tratamiento, calculada por el método de Kaplan Meier. La probabilidad de seguir vivo desciende del 56.2% a los 3 años a 45.1% a los 5.



**Figura 6.3.1.1. Supervivencia global de la muestra.
Mortalidad por todas las causas (n= 161)**

Estudiamos la supervivencia acumulada en función de diferentes factores de riesgo. Se comparó el colectivo de pacientes menores de 64 años con aquellos mayores de 64 años comprobando mayor probabilidad de fallecer en los mayores de 64 años, no siendo estadísticamente significativo ($p = 0,225$) (Tabla 6.3.1.1).

Si consideramos la localización inicial del tumor (Tabla 6.3.1.1 y Figura 6.3.1.2), comprobamos que los pacientes con menor probabilidad de supervivencia a los 3 y 5 años fueron aquellos con tumor de seno piriforme (27,8% y 11,1% respectivamente) (figura 6.3.1.3). La mayor supervivencia se logró en pacientes con tumores glóticos, tanto a los 3 (72,7%) como a los 5 años (66,3%)(figura 6.3.1.4). Tomando como referencia la mortalidad global de los tumores glóticos, el riesgo de fallecer fue 4,2 veces mayor en los tumores de seno piriforme (HR: 4,2; IC 95% 2,2-8,2; $p < 0,001$), 2,2 veces mayor en los tumores transglóticos (HR: 2,2; IC 95% 1,2-3,9; $p = 0,008$) (figura 6.3.1.5) y 1,6 veces mayor en los supraglóticos (HR: 1,6; IC 0,9-2,8; $p = 0,076$)(figura 6.3.1.6).

Tabla 6.3.1.1: Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada (mortalidad global) a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
GLOBAL	161	56,2 (48,5-63,9)	45,1 (37,3-57,0)					
EDAD				0,225				
<64 años	81	58,0 (47,2-68,7)	48,4 (37,3-59,5)		1			
≥64 años	80	54,4 (43,4-65,4)	41,8 (30,7-53,0)		1,4	0,9	2,1	0,105
LOCALIZACIÓN				<0,001				
Glótico/Subglótico	48	72,7 (60,0-85,4)	66,3 (52,8-79,7)		1			
Seno piriforme	18	27,8 (7,1-48,5)	11,1 (0,0-25,6)		4,2	2,2	8,2	<0,001
Transglótico	37	47,5 (31,2-63,8)	44,5 (28,2-60,8)		2,2	1,2	3,9	0,008
Supraglótico	58	56,9 (44,2-69,6)	39,3 (26,2-52,4)		1,6	0,9	2,8	0,076
CIRUGIA				<0,001				
Parcial	52	75,0 (60,8-84,6)	64,5 (49,6-75,9)		1			
Radical	109	47,8 (37,4-56,2)	35,7 (26,6-45,0)		2,9	1,8	4,8	<0,001

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

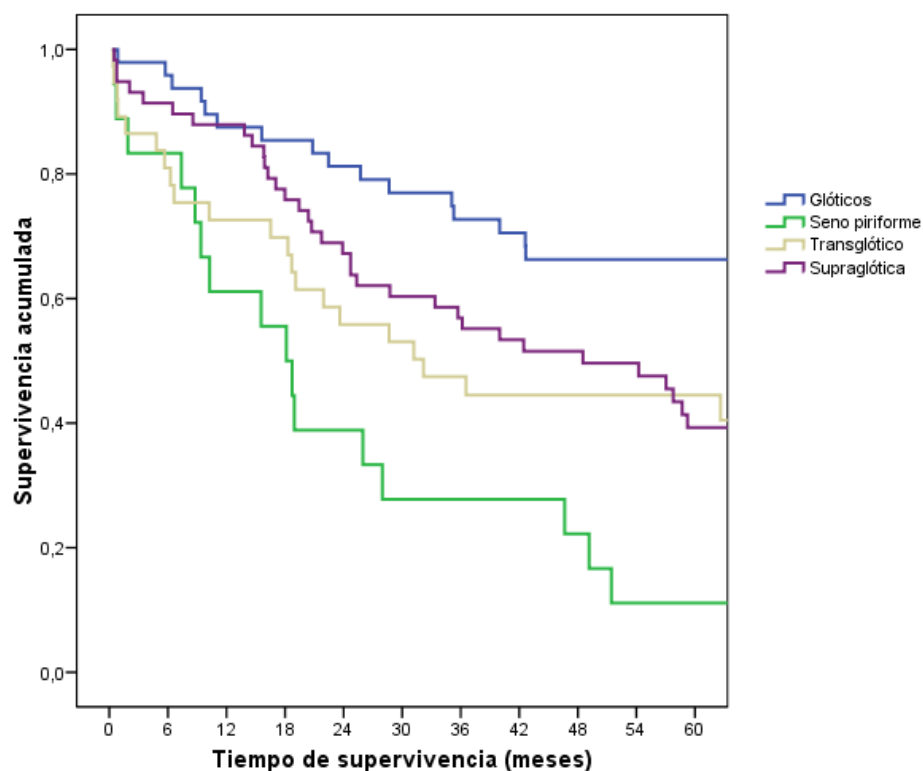


Figura 6.3.1.2 Supervivencia en función de la localización tumoral.

El tipo de cirugías realizadas fueron agrupadas en cirugías parciales o funcionales y cirugías radicales. En la tabla 6.3.1.1 vemos la supervivencia global de la población en función del tipo de cirugía empleada.

A los 3 años tras la cirugía, la probabilidad de sobrevivir fue del 75% en pacientes con cirugías conservadoras frente a 47,8% de supervivencia de los pacientes con técnicas radicales. Esta diferencia persiste e incluso es mayor a los 5 años. De esta manera, la tasa de fallecimiento es 2,9 veces mayor en los pacientes con cirugía radicales frente a los que se les practicó una técnica parcial (HR: 2,9; IC 1,8-4,8; $p < 0,001$).

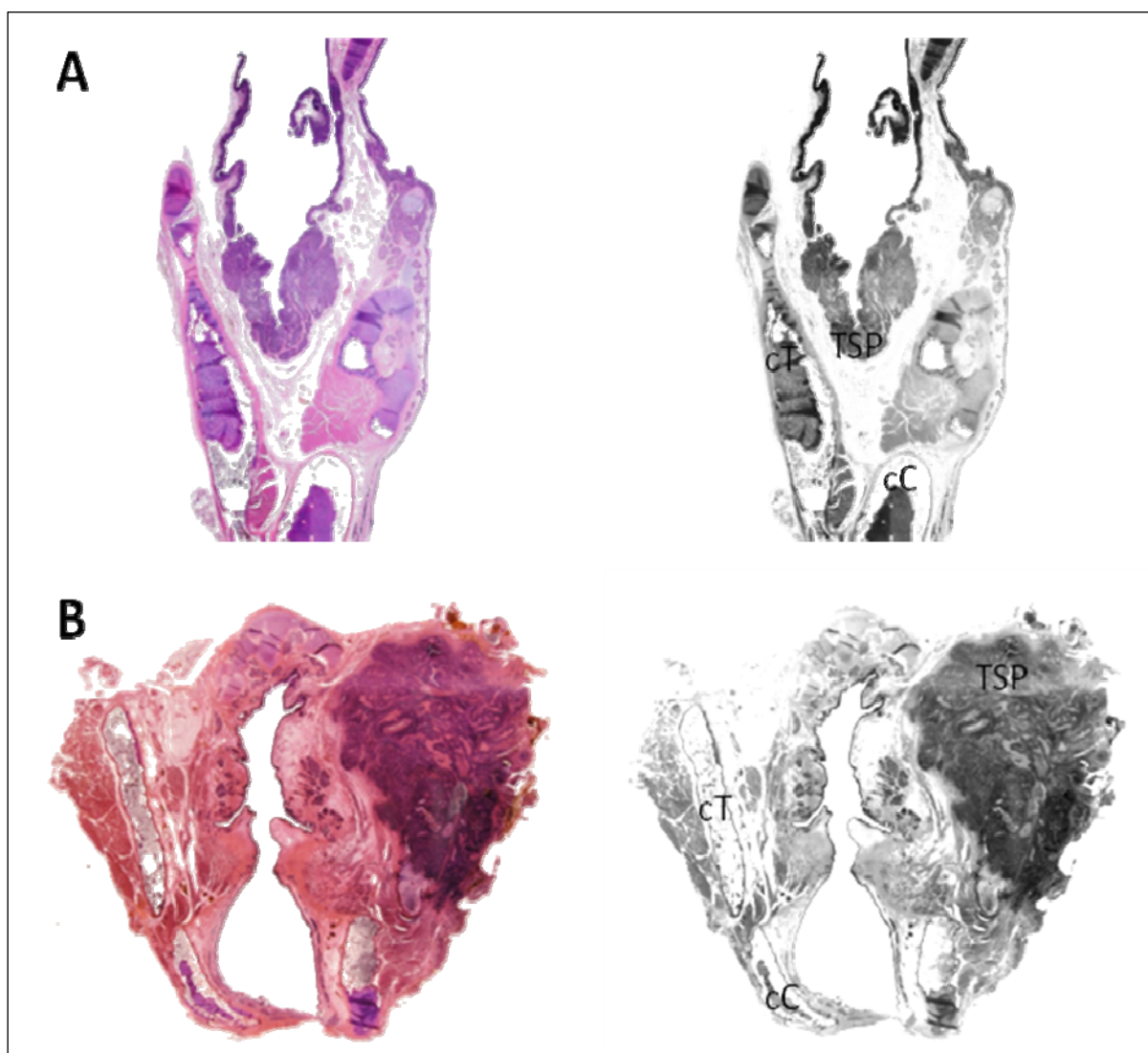


Figura 6.3.1.3: Tumores de seno piriforme (TSP). A: Tumor de vértice de seno piriforme sin infiltración de cartílago tiroides (cT) ni cricoides (cC). B: tumor de seno piriforme con destrucción de cartílago tiroides (cT).

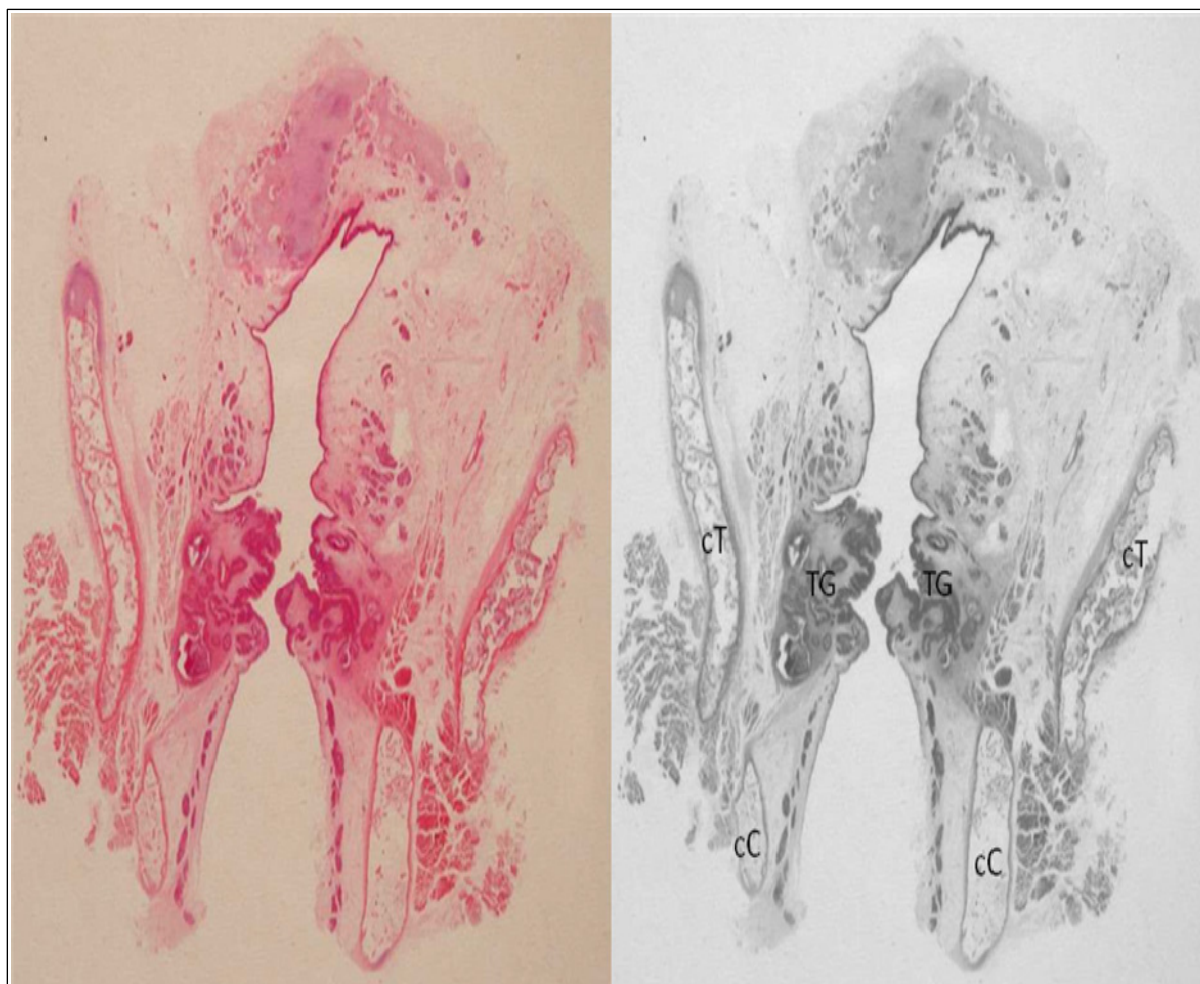


Figura 6.3.1.4: Corte coronal de un tumor glótico con extensión bilateral (TG). cT: Cartílago tiroides. cC: cartílago cricoides.

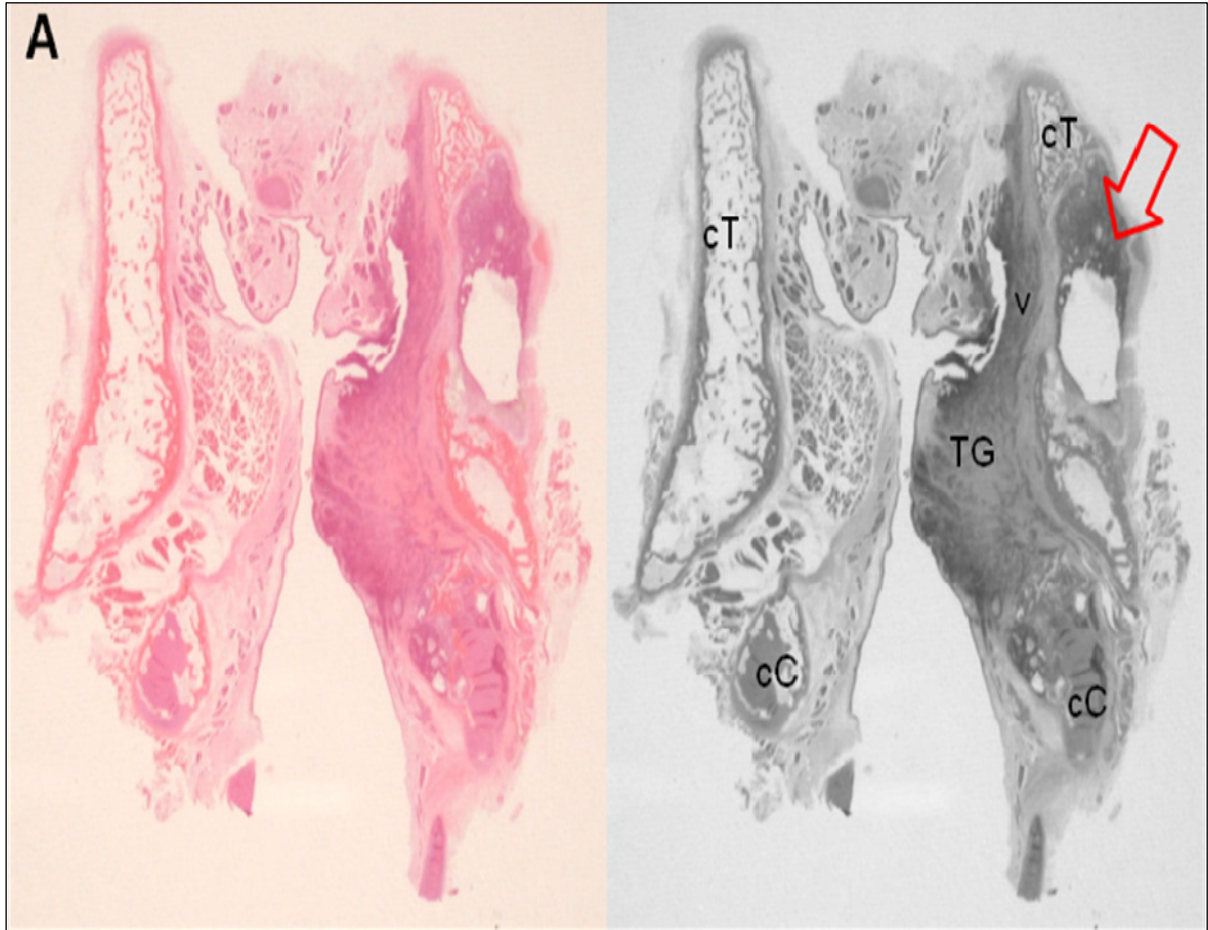


Figura 6.3.1.5 A: Corte coronal de un tumor transglótico (TG). cT: cartílago tiroides, cC: cartílago cricoides, v: ventrículo laríngeo, flecha: tumor creciendo en el espesor del cartílago.

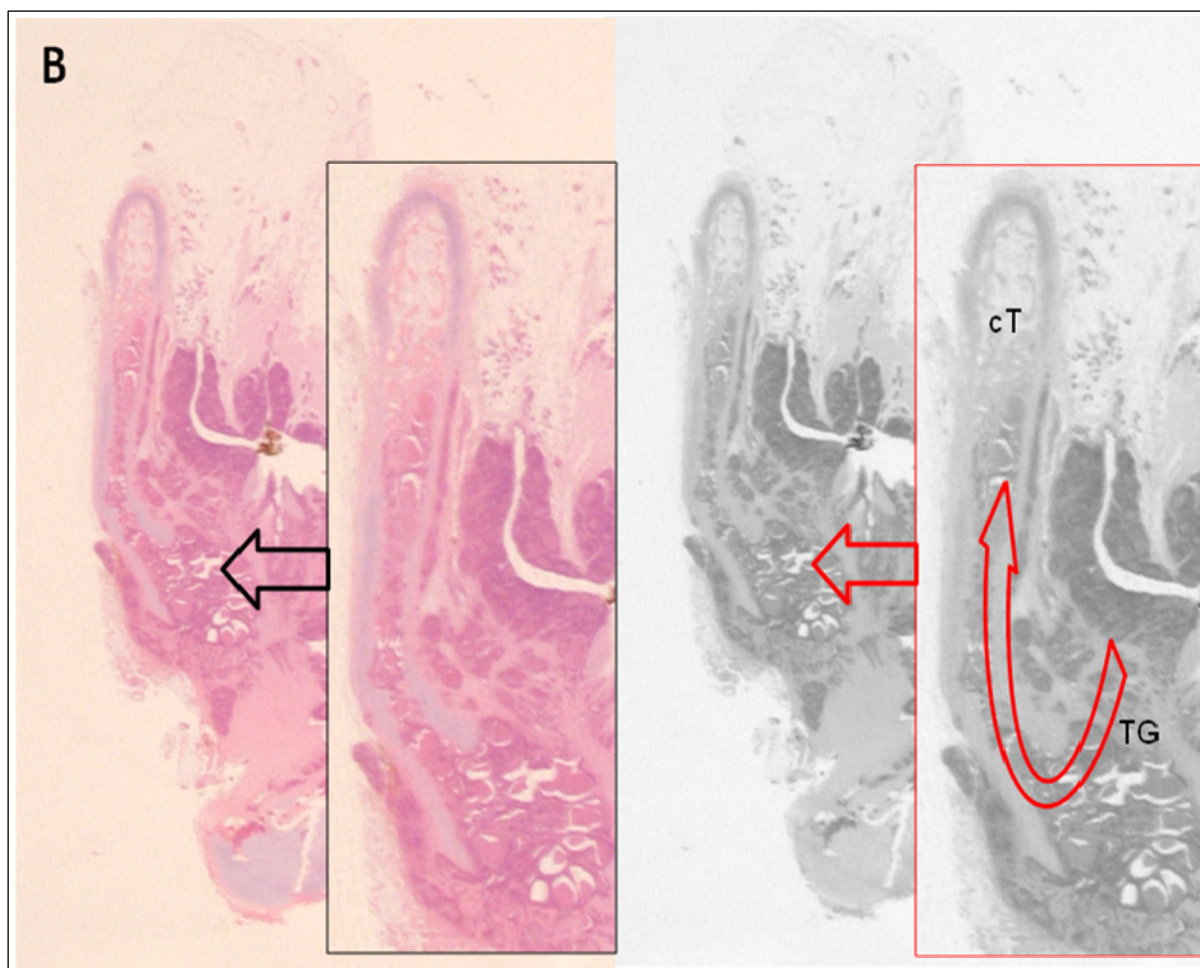


Figura 6.3.1.5.B: Corte coronal de un tumor transglótico (TG) que infiltra el cartilago tiroides (cT) y crece en su espesor, entre pericondrio externo e interno (flecha).

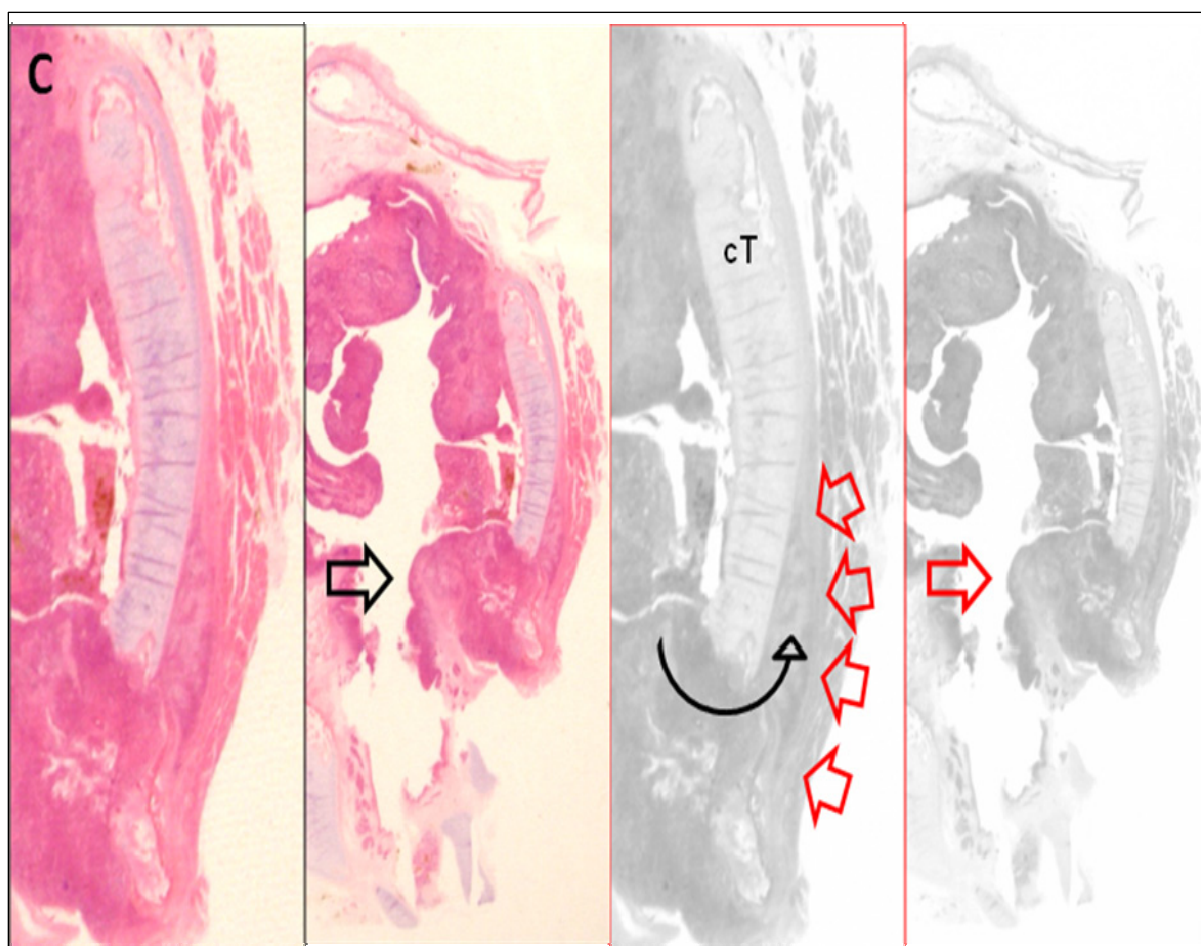


Figura 6.3.1.5.C: Detalle de un corte coronal de un tumor transglótico (TG) donde se puede apreciar infiltración del cartilago tiroides que es perforado avanzando el tumor (flecha negra) entre cartilago y musculatura prelaríngea (flechas rojas).

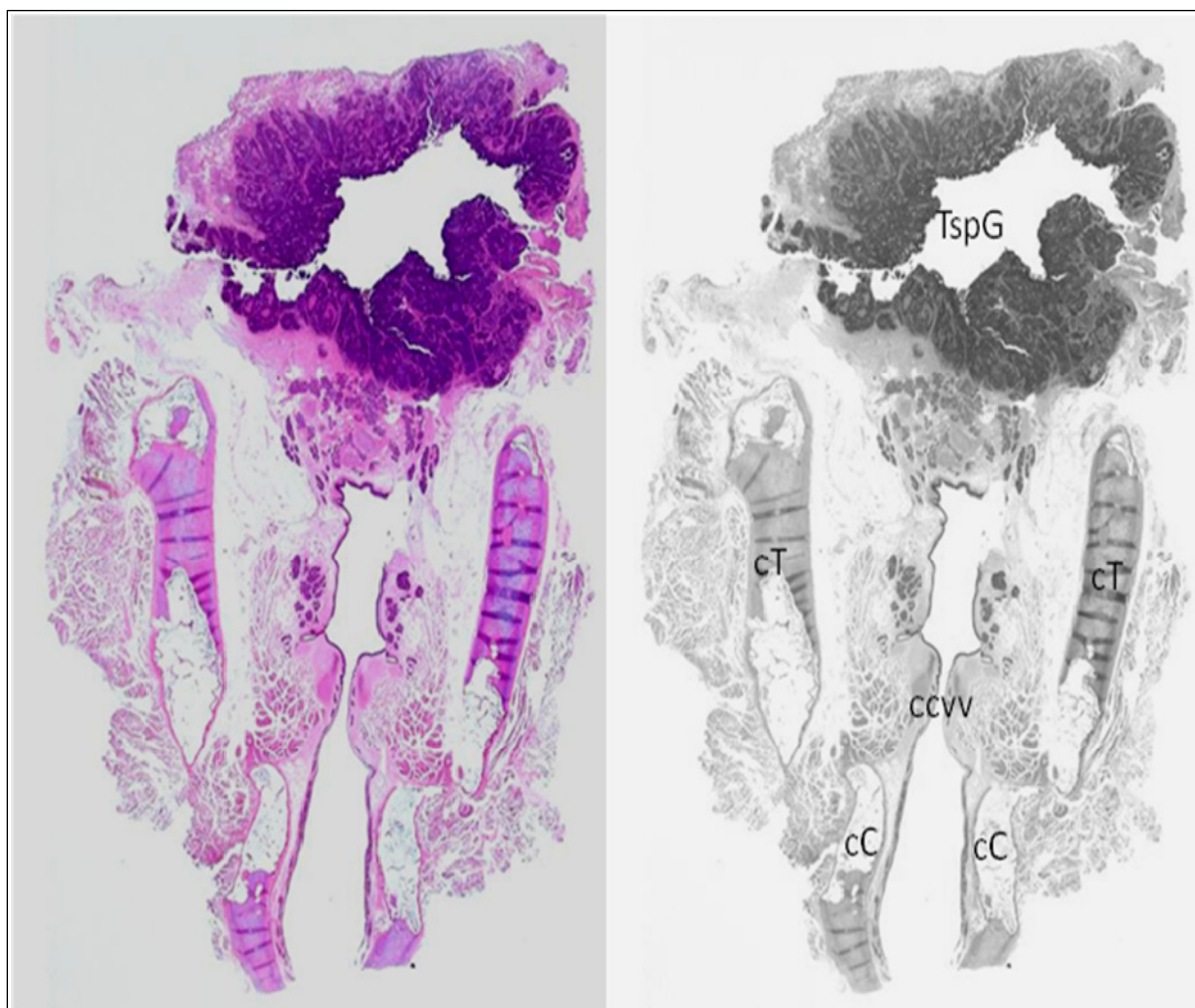


Figura 6.3.1.6: Corte coronal de un tumor supraglótico (TSpG).
ccvv: Cuerdas Vocales. cT: cartílago Tiroides. cC: Cartílago Cricoides.

Tabla 6.3.1.2: Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada (mortalidad global) a los 3 y 5 años. T anatomopatológico (pT)

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
pT				<0,001				
T1	14	78,6 (47,3-92,5)	71,4 (40,6- 88,2)		1			
T2	31	71,0 (51,6-83,7)	52,7 (27,4-61,4)		1,2	0,4	3,0	0,724
T3	61	63,2 (50,9-74,4)	49,8 (36,6-62,9)		1,8	0,8	4,3	0,184
T4	55	32,7 (30,3-45,1)	29,0 (16,8-40,9)		3,4	1,4	8,0	0,005
pT en 2				0,004				
T1 o T2	45	73,3 (57,8-84,0)	59,0 (44,2-73,5)		1			
T3 o T4	116	49,5 (40,3-58,6)	39,9 (30,7-49,0)		2,2	1,3	3,6	<0,001

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

A medida que los tumores son más extensos, es decir, a medida que aumenta la T (pT), también aumenta el riesgo de fallecer por cualquier causa (tabla 6.3.1.2). Comparando con los tumores pT1, el riesgo de fallecer de los pT4 es 3,4 veces mayor (HR: 3,4; IC 95% 1,4-8,0; p 0,005).

Si agrupamos los pacientes en tumores no avanzados (pT1-pT2) y en tumores avanzados (pT3-pT4) de laringe e hipofaringe, los tumores avanzados tienen el doble de probabilidades de fallecer por cualquier causa en el periodo del estudio que los tumores no avanzados (HR 2,2; IC 95% 1,3-3,6; p< 0,001).

Dentro de los tumores con estadificación pT3 o pT4, la infiltración de los cartílagos puede marcar una diferencia de supervivencia global. Estudiamos la diferente supervivencia a los tres y cinco años de los pacientes con tumores pT3 y pT4 con o sin infiltración del cartílago tiroides (tabla 6.3.1.3). Comprobamos cómo aquellos pacientes pT3 con infiltración del cartílago tiroides presentan una supervivencia a los tres años del 50%, tendencia que se mantiene a los cinco años. En aquellos pacientes pT3 sin infiltración del cartílago encontramos una supervivencia coincidente a los tres y a los cinco años del 74,52%(p=0,1950).

Tabla 6.3.1.3: Supervivencia de pT3 y pT4 con infiltración cartilaginosa.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)
pT 3 Cartilago Tiroides				0,1950
Si Infiltrado	2	50,0 (0,6- 91,04)	50,0 (0,6- 91,04)	
No infiltrado	59	74,52 (60,08- 84,38)	74,52 (60,08- 84,38)	
pT 4 Cartilago Tiroides				0.2311
Si infiltrado	16	36,06 (13,21- 59,81)	36,06 (13,21- 59,81)	
No Infiltrado	39	48,22 (30,43- 63,93)	40,80 (23,67- 57,25)	

En cuanto a los pacientes con tumores pT4, la supervivencia en los que no presentan infiltración del cartilago es del 48,22% a los tres años y del 40,80% a los cinco años frente a una supervivencia de aquellos pacientes con infiltración del cartilago tiroides del 36,06% a los tres y a los cinco años ($p=0,23$). Dentro de los tumores avanzados de laringe, la presencia de infiltración del cartilago tiroides disminuye la supervivencia a los tres años, tendencia que se mantiene a los cinco años. Sin ser este dato estadísticamente significativo, si nos da una idea de la influencia de la infiltración cartilaginosa en la supervivencia de estos pacientes.

Tabla 6.3.1.4: Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada (mortalidad global) a los 3 y 5 años. Adenopatías

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
ADENOPATIAS				<0,001				
Negativo	49	75,3 (63,1-87,4)	61,5 (47,4-75,6)		1			
Unilateral	42	47,6 (42,5-62,7)	36,4 (21,3-51,5)		2,0	1,2	3,5	0,014
Bilateral	29	27,6 (11,3-43,9)	10,3 (0,0-21,4)		3,7	2,1	6,5	<0,0001
ADENOPATIAS				<0,001				
No	49	75,3 (63,1-87,4)	54,2 (0,0-174,8)		1			
Si	71	38,0 (26,7-49,3)	25,3 (14,9-35,7)		2,6	1,6	4,2	<0,001

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Estudiamos la presencia de adenopatías en los 120 pacientes en los que se realizó vaciamiento ganglionar cervical. En la tabla 6.3.1.4 y en la figura 6.3.1.7, vemos que la supervivencia global es mayor en pacientes con adenopatías negativas tanto a los 3 como a los 5 años ($p < 0,001$). Si estudiamos los pacientes con adenopatías unilaterales y bilaterales, la probabilidad de fallecer (HR) comparada con los pacientes con ganglios negativos es 2 veces mayor en pacientes con adenopatías unilaterales (HR: 2; IC 95% 1,2-3,5; $p = 0,014$) y 3,7 veces mayor en afectación ganglionar bilateral (HR: 3,7; IC 95% 2,1-6,5; $p < 0,0001$).

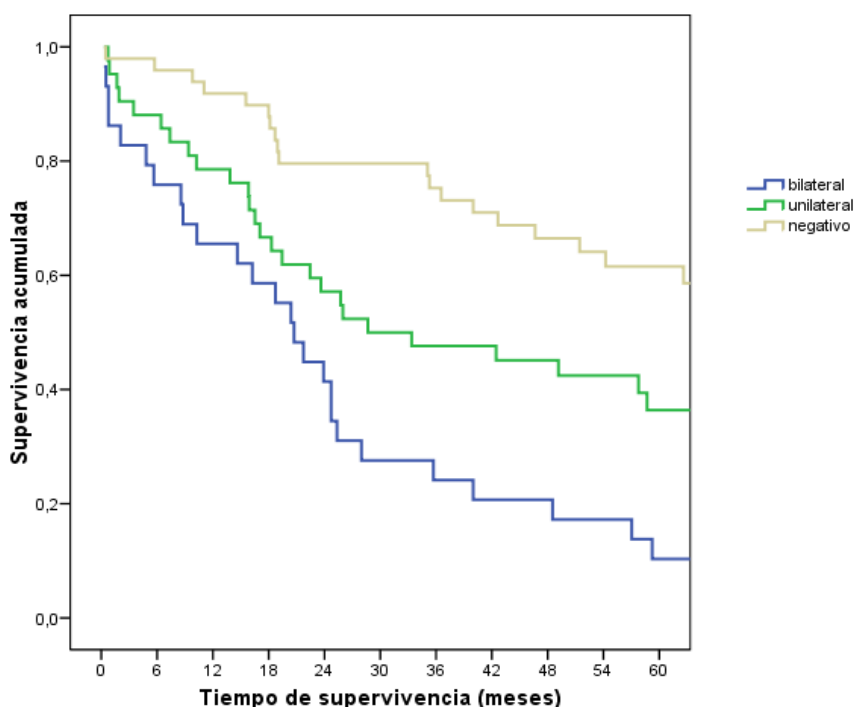


Figura 6.3.1.7: Supervivencia en función de la infiltración de las adenopatías

Se estudió el estado de los bordes de resección de todas las piezas quirúrgicas. En 16 casos, existía infiltración tumoral de los mismos. En la tabla 6.3.1.5 se representa la supervivencia global a los 3 y 5 años en ambos grupos (Bordes de resección infiltrados y libres), existiendo mayor riesgo de fallecer en los pacientes con bordes de resección infiltrados. Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa en ninguno de los dos casos.

Aquellos pacientes con un espesor tumoral superior a 9 milímetros presentaron una supervivencia global a los 3 años de 44,4% frente a 65,6% de supervivencia de los tumores de menores de 9 milímetros. Al cabo de los 5 años de

seguimiento, solo un 30,6% de los pacientes con tumores mayor de 9 milímetros seguía vivo frente al 58,4% de supervivencia en tumores inferiores a 9 milímetros ($p=0,001$).

Tabla 6.3.1.5: Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada (mortalidad global) a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
BORDES RESECCIÓN				0,385				
Libres	145	57,5 (49,4-65,6)	45,9 (37,6-54,3)		1			
Afectados	16	43,8 (19,4-68,1)	37,5 (13,8-61,2)		1,3	0,7	2,3	0,437
ESPEJOR TUMORAL				0,001				
<9mm	73	65,6 (54,7-76,5)	58,4 (46,9-69,8)		1			
≥9mm	71	44,4 (32,7-56,0)	30,6 (19,2-42,0)		2,1	1,4	3,2	0,001
DIFERENCIACIÓN A. PATOLÓGICA				0,097				
Bien	98	63,8 (54,3-73,4)	51,5 (41,3-61,6)		1			
Moderado	51	47,1 (33,4-60,8)	38,2 (25,4-51,9)		1,3	0,7	2,1	0,187
Poco	11	45,5 (16,0-74,9)	27,3 (0,9-53,6)		1,5	0,7	3,2	0,250
INFILTRACIÓN DE PRELARINGE				0,006				
NO	126	61,5 (53,1-69,9)	49,6 (40,6-58,6)		1			
Sí	35	31,4 (16,1-46,7)	28,5 (13,6-43,4)		1,9	1,2	2,9	0,013
EXTRAVASACIÓN TUMORAL				0,005				
NO	114	62,7 (53,6-71,7)			1			
SI	47	38,3 (24,4-52,2)	31,8 (18,5-45,1)		1,9	1,3	2,9	0,002
EXTENSIÓN A SUBGLOTIS				0,670				
NO	41	53,2 (37,8-68,6)	39,9 (23,5-56,3)		1			
SI	35	45,7 (29,2-62,2)	39,6 (23,3-55,9)		1,0	0,6	1,8	0,901
INFILTRACIÓN A COMISURA ANT.				0,095				
NO	125	60,5 (51,8-69,1)	46,9 (37,8-55,9)		1			
SI	36	49,7 (33,3-66,1)	38,0 (21,9-54,1)		1,4	0,9	2,3	0,099

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior

En la mayoría de los pacientes del estudio, el grado de diferenciación del tumor fue bien diferenciado (figura 6.3.1.8) presentando una supervivencia global del 63,8% a los 3 años frente a 47,1% de supervivencia global en los tumores moderadamente diferenciados (figura 6.3.1.9) y 45,5% de supervivencia global en los pocos diferenciados (figura 6.3.1.10). La diferente supervivencia global en función del grado de diferenciación persiste a los 5 años sin embargo, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ($p= 0,097$) (Tabla 6.3.1.5).

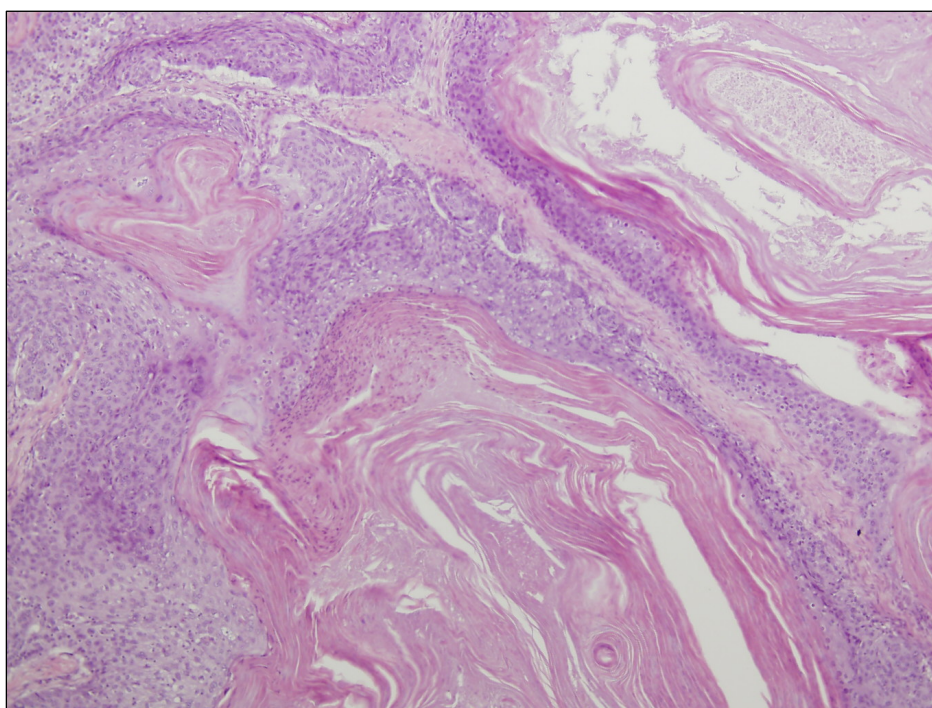


Figura 6.3.1.8: Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

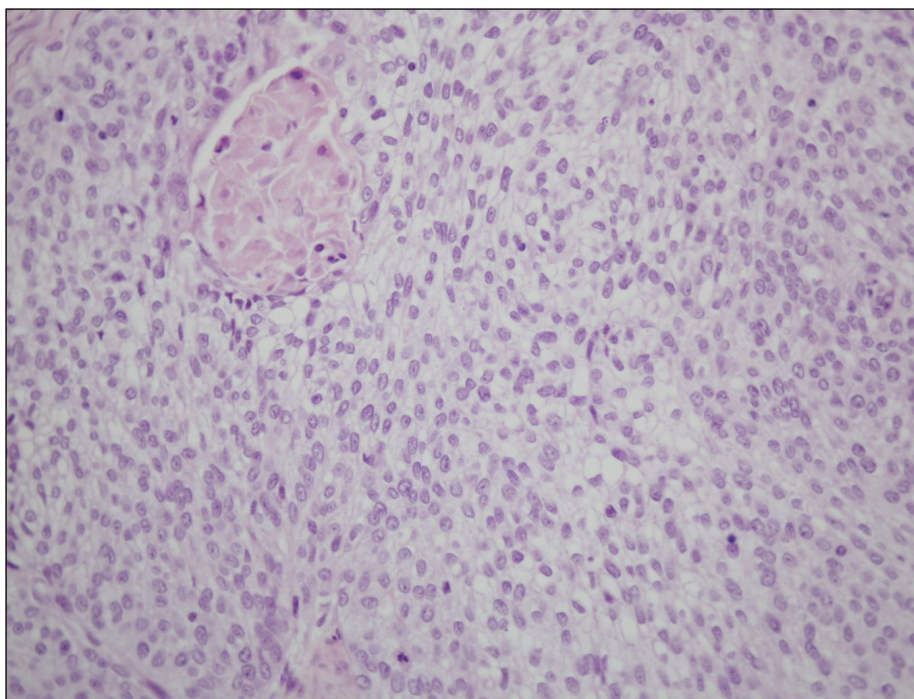


Figura 6.3.1.9: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.

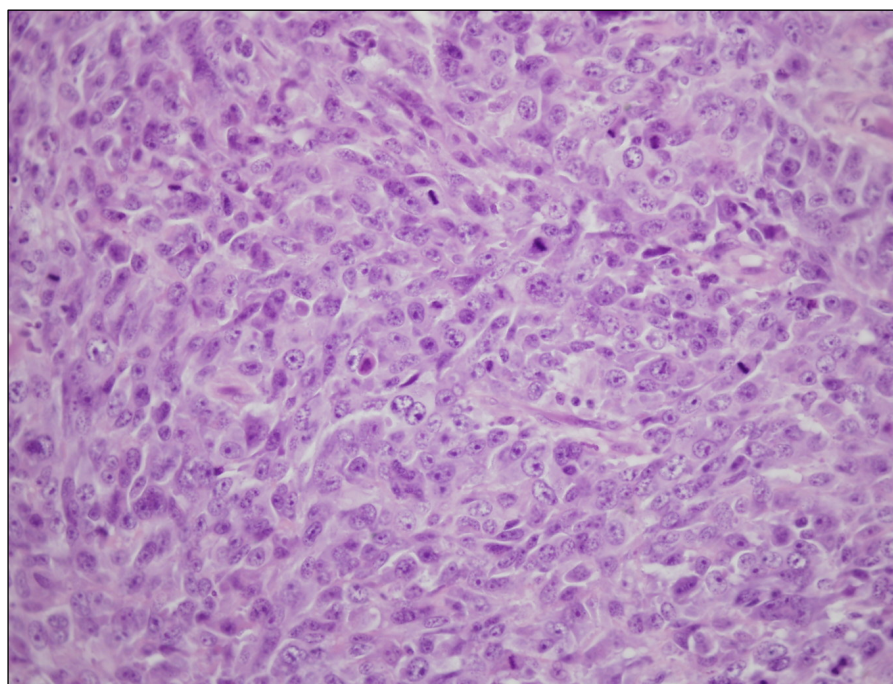


Figura 6.3.1.10: Carcinoma epidermoide poco diferenciado.

Definimos infiltración de prelaríngea como la presencia de tumor en los tejidos situados por delante de la laringe (figura 6.3.1.11). 35 pacientes presentaron infiltración prelaríngea. La probabilidad de fallecer en el periodo del estudio fue 1,9 veces mayor en estos pacientes (HR: 1,9; IC 95% 1,2-2,9; $p= 0,013$) (Tabla 6.3.1.5).

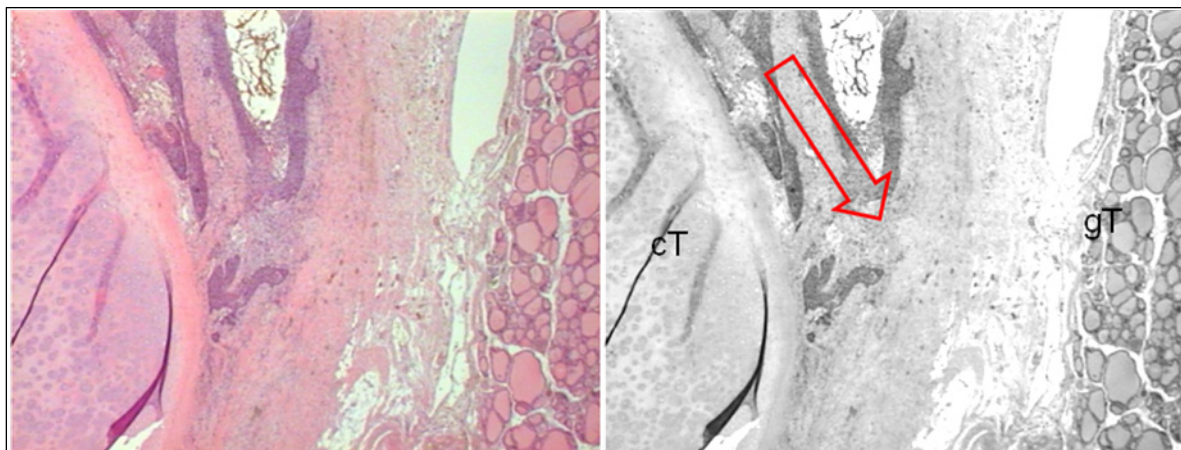


Figura 6.3.1.11: Infiltración prelaríngea. Se aprecia el tumor avanzando entre el cartílago y glándula tiroides.

La infiltración directa de tumor tanto en espacios prelaríngeos como en otras localizaciones fuera del compartimento laríngeo (vallecula, base de lengua, tráquea) fue definida como extravasación laríngea (figura 6.3.1.12). 47 pacientes presentaron extravasación en los que la probabilidad de fallecer durante el periodo del estudio fue casi del doble que aquellos que no presentaron extravasación (HR: 1,9; IC 95% 1,3-2,9 $p=0.002$) (Tabla 6.3.1.5).

El porcentaje de pacientes vivos a los 3 años fue mayor en aquellos que no presentaron extensión subglótica del tumor (53,2%) que en los que si la presentaron (45,7%) sin embargo, esta diferente supervivencia global casi se iguala al cabo de 5 años (Tabla 6.3.1.5).

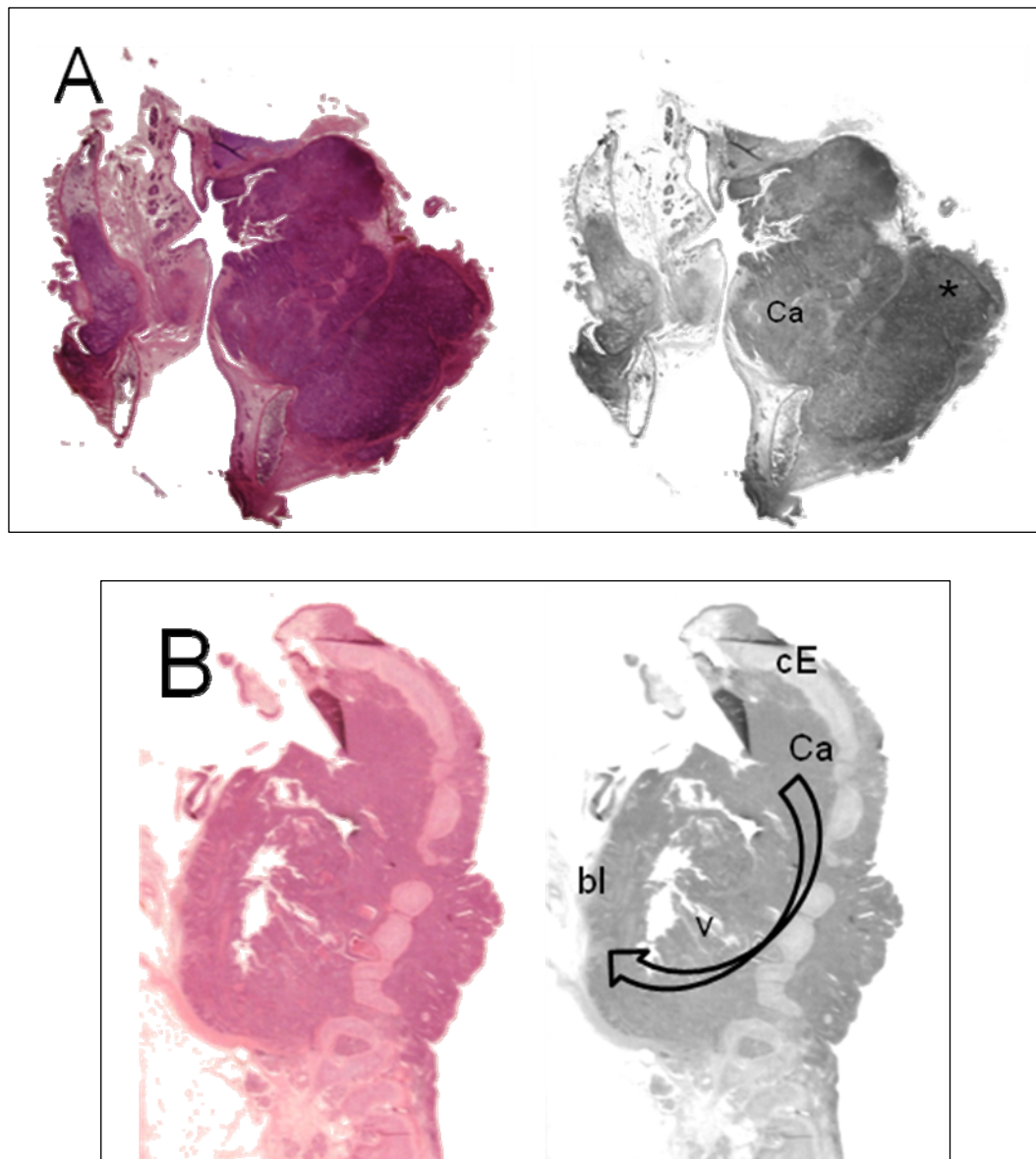


Figura 6.3.1.12: Extravasación laríngea. A: En este corte coronal, el tumor (Ca) destruye el cartilago tiroides y alcanza tejidos prelaríngeos (*). B: En el corte sagital se aprecia que el tumor (Ca) de supraglotis se extiende hasta vallecule (v) e infiltra base de lengua (bl). Epiglotis: cE, Tiroides: cT.

6.3.1.1 Infiltración cartilaginosa y mortalidad global

La supervivencia global de los pacientes con infiltración del cartílago tiroides fue menor que la de los no infiltrados (Tabla 6.3.1.6). Esta supervivencia global fue aún menor si la infiltración del cartílago tiroides fue completa y si su extensión superó el 1/3 de la superficie tiroidea (Tabla 6.3.1.6). No se encontró relación estadísticamente significativa entre la probabilidad de supervivencia global con la infiltración del cartílago tiroides, ni con su extensión ni con su grado de infiltración (figura 6.3.1.13).

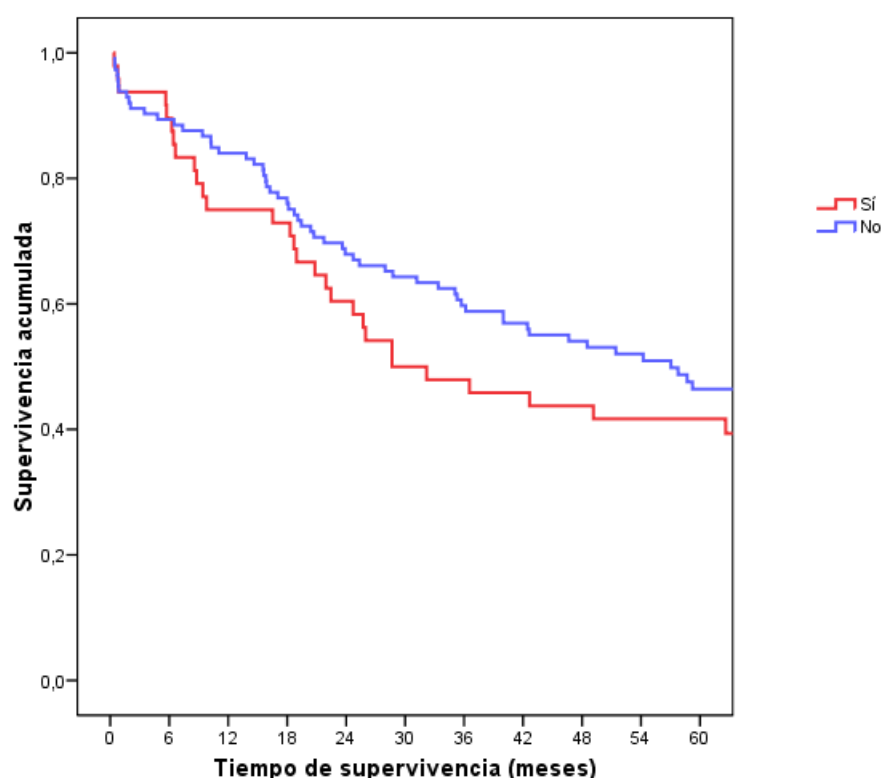


Figura 6.3.1.13: Supervivencia en función de la infiltración del cartílago tiroides

Los pacientes con infiltración del cartílago cricoides presentan una menor probabilidad acumulada de supervivencia que aquellos sin afectación cartilaginosa (Figura 6.3.1.14). De tal manera que, al finalizar el estudio, aquellos que presentaron infiltración del cartílago cricoides tuvieron un riesgo de fallecer casi 3 veces mayor que aquellos que no (HR 2,8; IC 95% 1,6-4,7; $p=0,001$) (Tabla 6.3.1.6). La infiltración del cartílago cricoides origina una disminución de supervivencia en los primeros 3 años una vez superado este periodo, no varía la supervivencia global (21% $p<0,001$).

Tabla 6.3.1.6: Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada (mortalidad global) a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE CARTÍLAGO INFILTRADO	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
CART. TIROIDES				0,227				
NO	113	59,7 (50,6-68,7)	46,4 (36,9-55,8)		1			
SI	48	47,9 (33,7-62,0)	41,7 (27,7-55,6)		1,3	0,9	2,0	0,195
GRADO INF. CART. TIROIDES				0,2815				
NO	113	59,7 (50,7-68,7)	46,4 (36,8-56,0)		1			
SI	16	56,2 (29,5-76,2)	56,2 (29,5-76,2)		0,9	0,5	1,9	0,685
COMP	32	43,7 (26,5-59,3)	37,5 (21,3-53,7)		1,5	0,9	2,5	0,062
EXTENSIÓN INF. CART. TIROIDES				0,338				
1/3	24	54,2 (34,2-74,2)	50,0 (30,0-69,9)		1			
2/3	13	46,1 (19,0- 73,1)	30,8 (5,7-55,9)		1,8	0,8	3,9	0,143
3/3	11	36,4 (7,9-64,8)	36,4 (7,9-64,8)		1,7	0,7	4,1	0,184
CART. CRICOIDES				<0,001				
NO	142	60,9 (52,8-68,9)	48,4 (39,9-56,8)		1			
SI	19	21,0 (2,6-39,3)	21,0 (2,6-39,3)		2,8	1,6	4,7	0,001
GRADO DE INF. CART. CRICOIDES				0,001				
NO	142	60,9 (52,8-68,9)	48,4 (39,9-56,8)		1			
SI	11	9,1 (0,0-26,1)	9,1 (0,0-26,1)		3,2	1,7	6,0	<0,001
COMP	8	37,5 (3,9-71,1)	37,5 (3,9-71,1)		2,3	0,9	5,2	0,054
EXTENSIÓN INF. CART. CRICOIDES				0,012				
1/3	13	23,1 (0,2-46,0)	23,1 (0,2-46,0)		1			
2/3	3	33,3 (0,0-86,7)	33,3 (0,0-86,7)		1,0	0,2	5,0	0,613
3/3	3	0,0 -	0,0 -		12,6	1,6	36,1	0,010
CART. ARITENOIDES				0,052				
NO	147	58,1 (50,0-66,1)	46,4 (38,2-54,6)		1			
SI	14	35,7 (10,6-60,8)	35,7 (10,6-60,8)		1,7	0,9	3,2	0,085
CART. EPIGLOTIS				0,067				
NO	30	65,8 (48,5-83,1)	46,4 (25,1-67,6)		1			
SI	28	42,9 (25,4-61,2)	30,6 (12,9-48,2)		1,8	0,9	3,5	0,090

CART: Cartílago; INF: Infiltración; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio;
LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

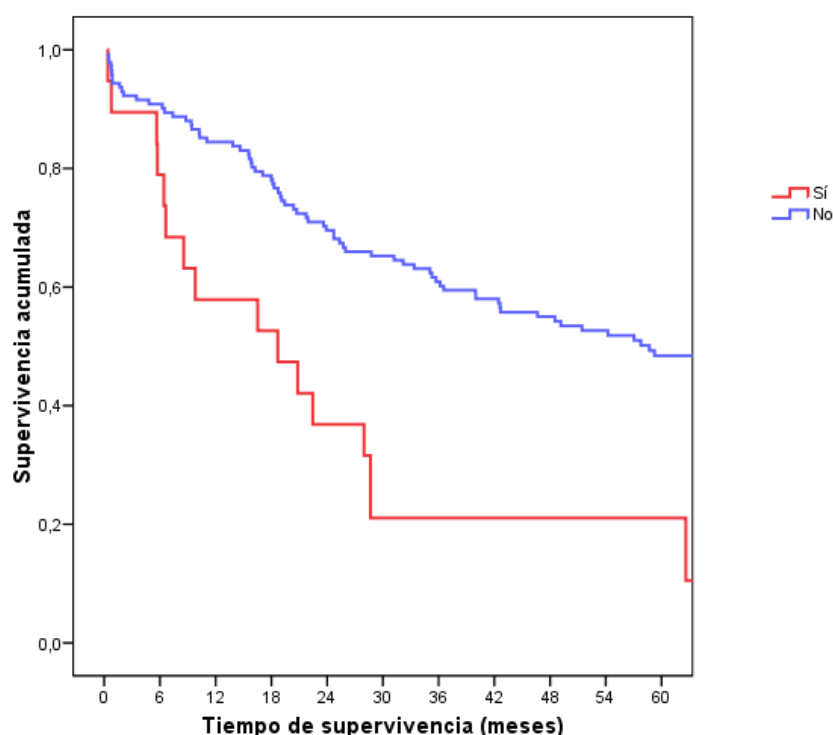


Figura 6.3.1.14 Supervivencia en función de la infiltración del cartílago cricoides

La presencia de infiltración cricoidea en toda su extensión determina un riesgo de fallecer 12,6 veces mayor que la infiltración de un tercio cricoideo (HR: 12,6; IC 95% 1,6-36,1; $p=0,010$) de tal manera que ningún paciente presentando este tipo de infiltración alcanza los 5 años de seguimiento vivo. (Tabla 6.3.1.6).

La infiltración del cartílago aritenoides determina una supervivencia global a los 3 años del 35,7%, proporción que se mantiene a los 5 años frente a una supervivencia del 58,1% a los 3 años y 46,4% a los 5 años de los pacientes con el cartílago aritenoides no afectado ($p=0,052$) (Tabla 6.3.1.6).

La influencia de la infiltración del cartílago epiglótico, aunque determina una menor supervivencia tanto a los 3 años como a los 5 años y una mayor probabilidad de fallecer, su influencia no demuestra ser estadísticamente significativa.

Tabla 6.3.1.7: Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada (mortalidad global) a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE CARTÍLAGO INFILTRADO	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
CART. TIROIDES + CART. CRICOIDES				0,005				
NO	143	59,8 (51,7-67,8)	47,4 (39,0-55,8)		1			
SI	18	27,8 (7,1-48,5)	27,8 (7,1-48,5)		2,2	1,2	3,7	0,006
CART. TIROIDES + CART. CRICOIDES + CART. ARITENOIDES				<0,001				
NO	151	59,3 (51,4-67,1)	47,5 (39,3-55,6)		1			
SI	10	10,0 (0,0-28,6)	10,0 (0,0-28,6)		2,9	1,5	5,8	0,002
CART. TIROIDES + COMISURA ANT.				0,1079				
NO	133	59,7 (51,3-68,1)	46,9 (38,1-55,7)		1			
SI	28	39,3 (21,3-57,3)	35,7 (17,8-53,5)		1,5	0,9	2,4	0,095

CART: Cartílago; ANT: Anterior; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Si analizamos la supervivencia global en función del número de cartílagos infiltrados (Tabla 6.3.1.7), vemos que de los pacientes con infiltración cartilaginosa de tiroides, cricoides y aritenoides sólo sobreviven el 10% tanto a los 3 como a los 5 años frente a un 27,8% de supervivencia de los pacientes que sólo presentaban la infiltración del cartílago cricoides y tiroides. De esta manera, existe mayor probabilidad de fallecer si se encuentran infiltrados los cartílagos cricoides, tiroides y aritenoides (HR 2,9; IC 95% 1,5-5,8; $p=0,002$) (Figura 6.3.1.15 y figura 6.3.1.16).

La infiltración de la comisura anterior determina una menor supervivencia global y mayor riesgo de fallecer (Tabla 6.3.1.5) sin embargo, dentro de este grupo (36) aquellos casos en los que llega a infiltrar el cartílago tiroides (28) presentan mayor probabilidad de fallecer y menor supervivencia global tanto a los 3 como a los 5 años (Tabla 6.3.1.7) sin diferencia estadísticamente significativa.

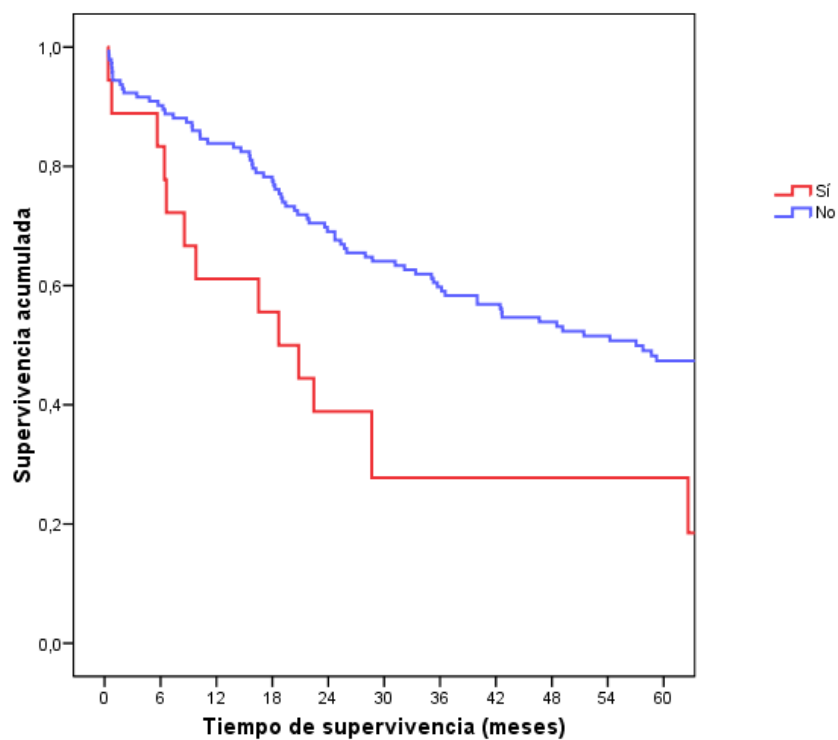


Figura 6.3.1.15 Supervivencia en función de la infiltración combinada de cartílagos tiroides y cricoides.

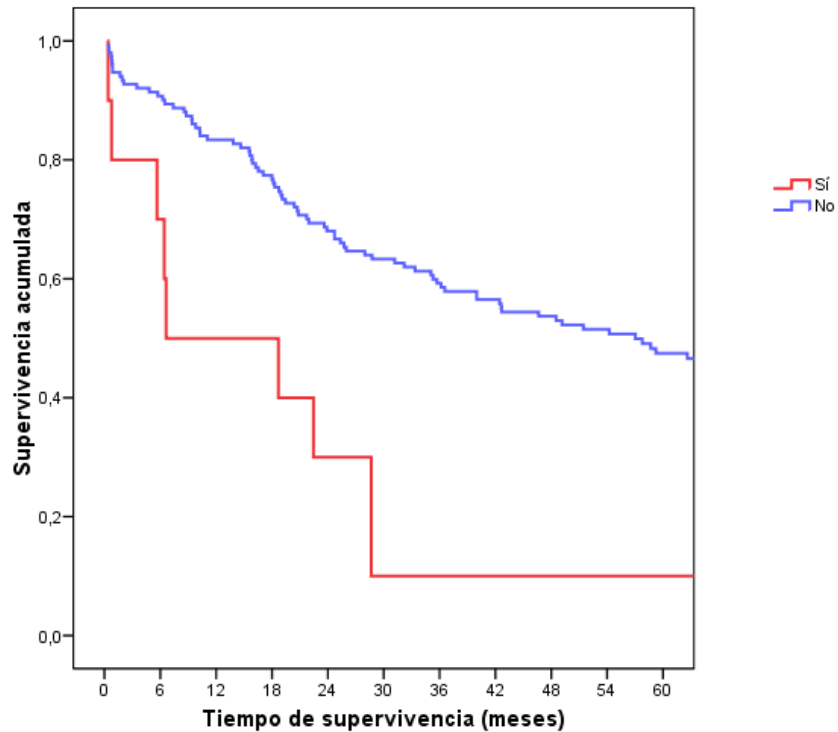


Figura 6.3.1.16 Supervivencia en función de la infiltración combinada de cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides.

Tabla 6.3.1.8 Análisis estratificado de la supervivencia acumulada (mortalidad global) en función de la infiltración del cartílago tiroides dentro de los pacientes con infiltración y no infiltración del cartílago cricoides.

Variable	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	P(Breslow)
Cartílago cricoides SI				
Cart. Tiroides				0,631
No	1	0,0 (-)	0.0 (-)	
Si	18	22,2 (2,9- 44,4)	22,2 (2,9- 44,4)	
Cartílago cricoides NO				
Cart. Tiroides				0,578
No	112	60,3 (51,1- 69,5)	46,8 (37,1- 56,4)	
Si	30	63,3 (46,1- 80,5)	53,3 (35,5- 71,1)	

Cart: Cartílago; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza

Se realiza un análisis estratificado con el fin de estudiar el efecto sobre la supervivencia global de la infiltración del cartílago tiroides en el grupo de pacientes con infiltración del cartílago cricoides y en el grupo de no infiltración del cartílago cricoides por separado, sin considerar el efecto de la infiltración cartilaginosa entre sí (Tabla 6.3.1.8).

En el caso del cartílago cricoides, sólo tenemos un paciente con infiltración cricoidea aislada que fallece antes de 3 años. En la infiltración aislada del cartílago tiroides, la supervivencia global disminuye de 63,3% a los 3 años al 53,3% a los 5 años sin ser estadísticamente significativo.

6.3.1.2 Análisis Multivariado para mortalidad global. Regresión de Cox

Se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para el evento de mortalidad global. Las variables independientes seleccionadas para ser introducidas en el modelo fueron aquellas que en el análisis univariado presentaron un nivel de significación inferior o igual a 0,1 y/o fueron clínicamente relevantes:

- Infiltración del cartílago tiroides y cricoides (variables independientes fundamentales).
- Edad.
- Localización tumoral.
- Tipo de cirugía.
- Afectación de las adenopatías.
- Tamaño tumoral.
- Grado de diferenciación.
- Afectación de los bordes.
- Infiltración de la comisura anterior.
- Afectación de la base de la lengua.
- Afectación de la membrana cricotiroides.
- Afectación de la prelaringe.

Se ajustaron de manera aislada las variables independientes principales (infiltración del cartílago tiroides y cricoides) con cada una de las variables de confusión seleccionadas. Se mantuvieron en el modelo aquellos factores que producen un cambio en el Hazard Ratio de la infiltración de los cartílagos cricoides y tiroides superior a un 10%. Las variables finalmente seleccionadas para su ajuste en el modelo multivariado fueron:

1. Infiltración del cartílago tiroides y cricoides.
2. Afectación de las adenopatías.
3. Localización tumoral.
4. Afectación de la prelaringe.

La infiltración tiroidea (Tabla 6.3.1.9) no determina una mayor probabilidad de fallecer si bien, este resultado no es estadísticamente significativo (HR: 0,8 IC 95% 0,5-1,5 $p=0,581$). La infiltración del cartílago cricoides aumenta el riesgo de fallecer por cualquier causa en 1,7 veces sin valor estadísticamente significativo (Hazard Ratio 1,7 IC95% 0,8-3,2 $p=0,187$).

**Tabla 6.3.1.9: Análisis Multivariado para mortalidad global.
Regresión de Cox (n=120)**

VARIABLE	N	HR	IC 95%	P
Cartílago tiroides infiltrado				
No	86	1		
Si	34	0,8	0,5-1,5	0,581
Cartílago Cricoides infiltrado				
No	105	1		
Si	15	1,7	0,8-3,2	0,187
Adenopatías Positivas				
No	49	1		
Si	71	2,8	1,6-4,9	<0,001
Afectación Prelaringe				
No	92	1		
Si	28	1,2	0,7-2,3	0,502
Localización Tumoral				
Glottis	23	1		0,006
Seno Piriforme	18	2,8	1,3-6,0	0,007
Transglótica	26	1,3	0,6-2,8	0,574
Supraglótica	53	0,8	0,4-1,7	0,612

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

De las variables incluidas en el estudio multivariado, aquellas que se mantienen como factores independientes relacionados con la mortalidad global de manera estadísticamente significativa fueron:

- La presencia de metástasis ganglionares que multiplica por 2,8 el riesgo de fallecer. (Hazard Ratio 2,8; IC 95% 1,6-4,9 $p<0,001$).
- Igualmente aquellos tumores ubicados en el seno piriforme fallecieron 2,8 veces más que aquellos localizados en la glottis. (Hazard Ratio 2,8; IC 95% 1,3-6,0 $p=0,007$).

6.3.2 MORTALIDAD ESPECÍFICA POR CÁNCER DE LARINGE

Del total de la muestra 161 pacientes, el 76% (98) falleció en el periodo del estudio. De estos, 52 (53,1%) fue por carcinoma epidermoide de laringe y 46 (46,9%) por otras causas. La mortalidad global de la muestra por carcinoma de laringe fue del 32,3%. La supervivencia por cáncer de laringe se mantiene durante todo el estudio por encima del percentil 50, por lo que la mediana para la supervivencia específica por cáncer de laringe no se puede expresar, siendo el percentil 75 de 24,7.

En nuestra serie la mortalidad específica por cáncer de laringe se produce principalmente en los 3 años siguientes a la cirugía. De esta manera, la supervivencia acumulada a los 3 años (67,4%) se mantiene hasta los 5 años (67,4%) (Tabla 6.3.2.1 y figura 6.3.2.1).

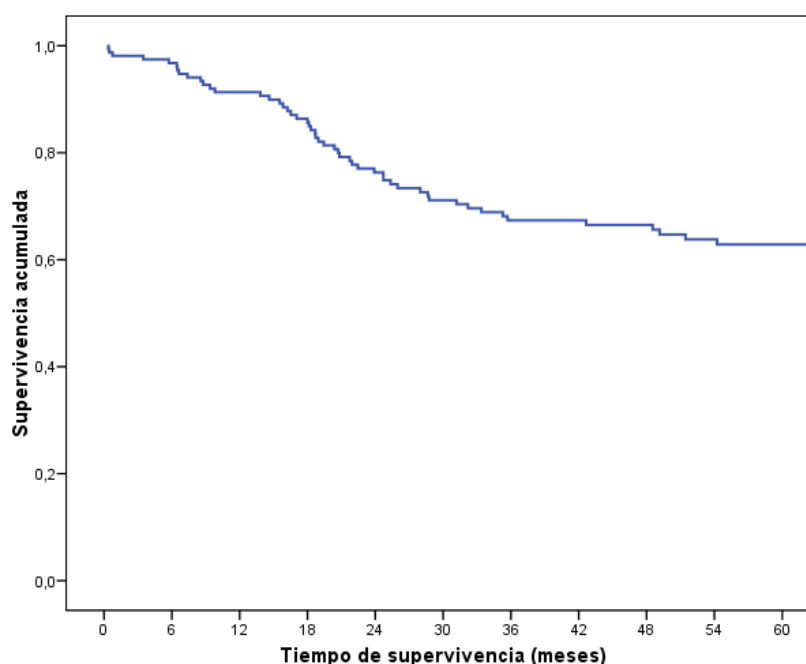


Figura 6.3.2.1 Supervivencia específica por cáncer de laringe.

Se estudió la mortalidad específica por cáncer de laringe en función de diferentes variables. La influencia de la edad (Tabla 6.3.2.1.) de los pacientes sobre la mortalidad específica por cáncer de laringe carece de significación estadística (P 0,134; HR 0,6; IC 95% 0,4-1,2; p= 0,124).

Tabla 6.3.2.1. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
GLOBAL	161	67,4 (59,6-75,1)	67,4 (59,6-75,1)					
EDAD				0,134				
<64 años	81	62,3 (51,4-73,2)	57,5 (46,5-68,9)		1			
≥64 años	80	73,4 (62,5-84,3)	69,3 (57,5-81,0)		0,6	0,4	1,2	0,124
LOCALIZACIÓN TUMORAL				<0,001				
Glótico/ Subglótico	48	86,5 (73,6-96,6)	83,8 (72,7-94,9)		1			
Seno piriforme	18	36,4 (11,1-61,6)	18,2 (0,0-40,0)		7,7	3,0	20,1	<0,001
Transglótico	37	65,5 (47,8-83,1)	65,5 (47,8-83,1)		2,8	1,1	7,3	0,031
Supraglótico	58	61,3 (48,3-74,3)	56,6 (43,1-70,1)		3,2	1,4	7,4	0,007

SV: Supervivencia; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

La localización inicial del tumor es determinante en el resultado de la mortalidad específica por cáncer de laringe (Tabla 6.3.2.1.). Los tumores glóticos son los que mejor supervivencia tienen con un 86,5% a los 3 años y 83,8% a los 5 años ($p < 0,001$). Los tumores transglóticos tienen una supervivencia del 65,5% a los 3 años, porcentaje que se mantiene a los 5 años.

Si el tumor se encuentra en la supraglotis, la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe es 3,2 veces mayor que para los tumores glóticos (HR: 3,2; IC 95% 1,4-7,4; $p = 0,007$).

Los tumores de seno piriforme son los de peor pronóstico con una supervivencia del 36,4% a los 3 años que desciende al 18,2% a los 5 años ($p < 0,001$). De hecho, los tumores de seno piriforme tienen 7,7 veces más riesgo de fallecer por cáncer de laringe (figura 6.3.2.2.) (HR: 7,7; IC 95% 3,0-20,1; $p < 0,001$).

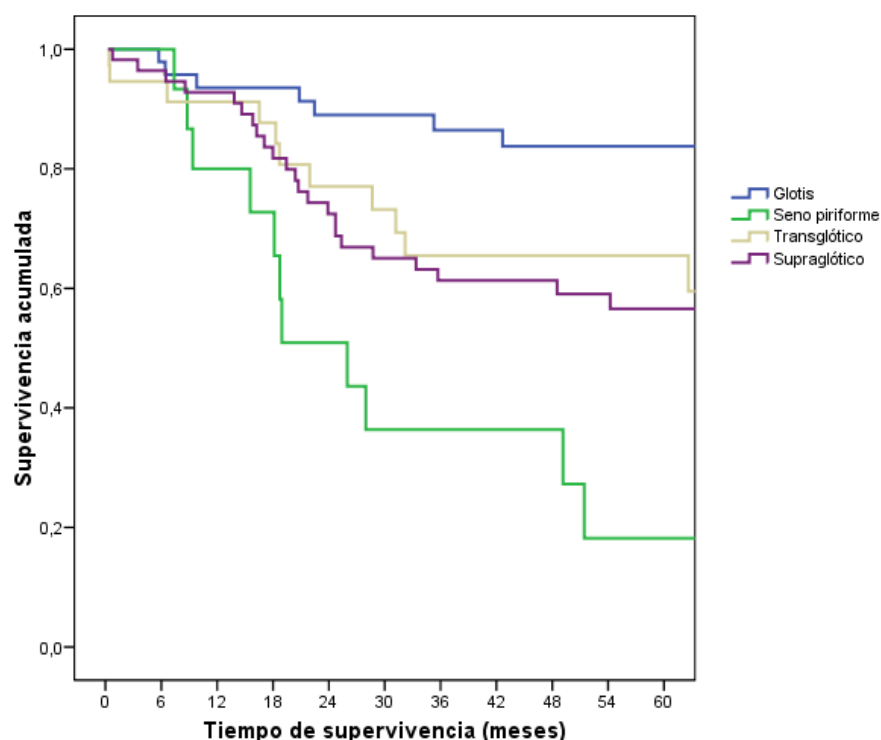


Figura 6.3.2.2. Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la localización

Los pacientes que fueron sometidos a técnicas quirúrgicas parciales tienen una supervivencia acumulada por cáncer de laringe del 85,3% a los 3 años y del 80,4% a los 5 años frente a la supervivencia del 58,2% a los 3 años y 54% a los 5 años de aquellos pacientes en los que se realizó técnicas quirúrgicas radicales ($p < 0,001$). El riesgo de fallecer por cáncer de laringe fue tres veces mayor en los pacientes que recibieron cirugías radicales. (HR: 3,2; IC 95% 1,5-6,5; $p < 0,001$) (Tabla 6.3.2.2).

Tabla 6.3.2.2. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
CIRUGIA				$<0,001$				
Parcial	52	85,3 (70,2-91,6)	80,4 (64,6-88,3)		1			
Radical	109	58,2 (47,5-68,0)	54,0 (43,0-63,8)		3,2	1,5	6,5	$<0,001$

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Tabla 6.3.2.3. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
ESTADIO TUMORAL				<0,001				
T1	14	92,3 (77,8-100,0)	92,3 (77,8-100,0)		1			
T2	31	82,4 (68,3-96,5)	68,8 (50,1-87,1)		4,2	0,5	33,6	0,176
T3	61	73,7 (61,7-85,6)	73,7 (61,7-85,6)		4,1	0,5	31,3	0,172
T4	55	44,5 (30,2-58,9)	39,3 (24,9-73,8)		12,6	1,7	92,8	0,013
ESTADIO TUMORAL 2				0,0076				
T1 o T2	45	85,4 (74,5-96,5)	76,6 (63,1-90,2)		1			
T3 o T4	11 6	60,1 (50,5-69,8)	57,5 (47,7-67,4)		2,4	1,2	4,9	0,016

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

A medida que el tumor es más extenso, la supervivencia acumulada por cáncer de laringe es menor. En otras palabras, a mayor T, menor supervivencia (Tabla 6.3.2.3.). Los pT1 tienen los mejores resultados en supervivencia por cáncer de laringe con un 92,3% a los 3 y 5 años. Por otro lado, los pT4 tuvieron una supervivencia por cáncer de laringe del 44,5% a los 3 años, descendiendo hasta 39,3% a los 5 años ($p < 0,001$). Los tumores pT4 tienen un riesgo de fallecer por cáncer de laringe 12,6 veces mayor que los pT1 (HR: 12,6; IC 95% 1,7-92,8; $p = 0,013$).

Dentro de los tumores con estadificación pT3 o pT4, la infiltración de los cartílagos puede marcar una diferencia de supervivencia global. Estudiamos la diferente supervivencia a los tres y cinco años de los pacientes con tumores pT3 y pT4 con o sin infiltración del cartílago tiroideos (tabla 6.3.2.4). Comprobamos cómo aquellos pacientes pT3 con infiltración del cartílago tiroideos presentan una supervivencia a los tres años del 60,6%, tendencia que se mantiene a los cinco años. En aquellos pacientes pT3 sin infiltración del cartílago encontramos una supervivencia coincidente a los tres y a los cinco años del 73,9%, por lo que la presencia de infiltración tiroidea marca un descenso de la supervivencia específica

por cáncer de laringe de un 14% tanto a los 3 como a los 5 años en los pT3 ($p=0,251$).

En cuanto a los pacientes con tumores pT4, la supervivencia específica por cáncer de laringe en los que no presentan infiltración del cartílago es inferior que la supervivencia de aquellos que si que presentan el cartílago infiltrado, no siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,627$). Dentro de los tumores avanzados de laringe, la presencia de infiltración del cartílago tiroides en los pT3 disminuye la supervivencia a los tres años, tendencia que se mantiene a los cinco años no sucediendo esto en los tumores más avanzados y voluminosos pT4. Sin ser estos datos estadísticamente significativos, si nos da una idea de la influencia de la infiltración cartilaginosa en la supervivencia específica por cáncer de laringe.

Tabla 6.3.2.4: Supervivencia específica por cáncer de laringe de pT3 y pT4 con infiltración cartilaginosa

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)
pT 3 Cartílago Tiroides				0,251
Si Infiltrado	26	60,6 (40,4- 80,8)	60,6 (40,4- 80,8)	
No infiltrado	49	73,9 (60,6- 87,2)	73,9 (60,6- 87,2)	
pT 4 Cartílago Tiroides				0,627
Si infiltrado	18	82,6 (64,7- 100,0)	31,8 (8,9- 54,7)	
No Infiltrado	19	73,7 (51,5- 95,8)	26,8 (4,3- 49,3)	

Las adenopatías cervicales metastásicas han sido consideradas clásicamente como factor pronóstico. En nuestra serie (Tabla 6.3.2.5), aquellos pacientes sin adenopatías tienen mayor porcentaje de supervivencia a 3 (81,1%) y a 5 años (72,8%).

La presencia de adenopatías, independientemente de su uni o bilateralidad, determina una probabilidad de fallecer por cáncer de laringe 2,4 veces mayor que en ausencia de adenopatías (HR 2,4; IC 95% 1,3-4,6; $p=0,006$).

Tabla 6.3.2.5. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
ADENOPATIAS				0,003				
Negativo	49	81,1 (70,0-92,3)	72,8 (59,3-86,2)		1			
Unilateral	42	60,9 (44,8-77,0)	57,3 (40,7-74,0)		1,8	1,7	7,6	0,001
Bilateral	29	32,3 (12,7-51,9)	26,9 (7,9-45,8)		3,7	0,8	3,7	0,133
ADENOPATIAS				0,007				
No	49	81,1 (70,0-92,3)	72,8 (59,3-86,2)		1			
Si	71	49,8 (36,8-62,8)	45,5 (32,3-58,7)		2,4	1,3	4,6	0,006

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

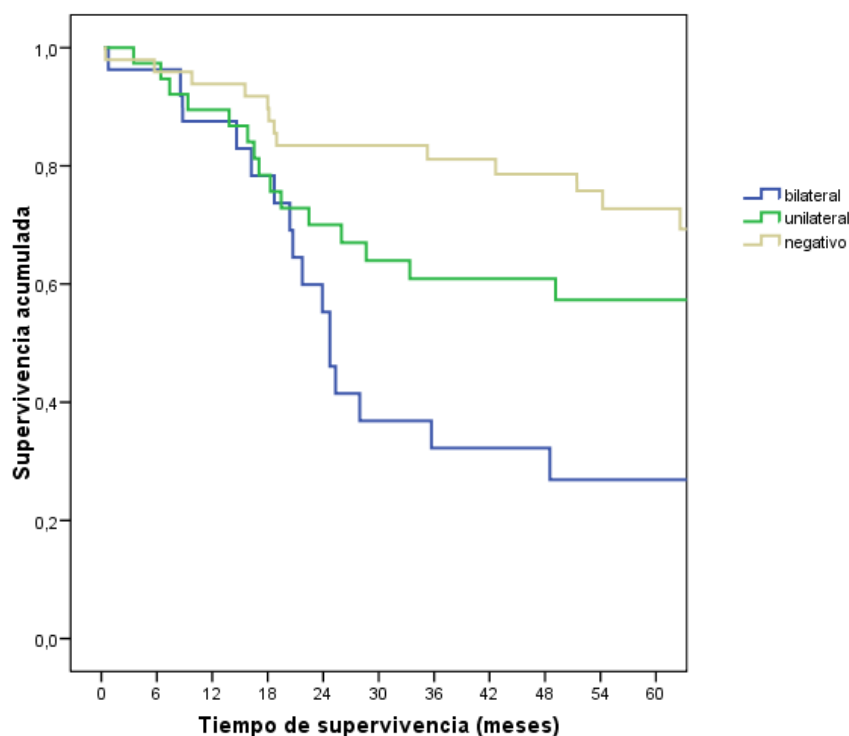


Figura 6.3.2.3 Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de Adenopatías.

Si la presencia de adenopatías es unilateral, la supervivencia desciende hasta el 60,9% a los 3 años y 57,3% a los 5 años ($p=0,003$). La presencia de adenopatías bilaterales determina una caída de la supervivencia a los 3 años del 32,3% y del 26,9% a los 5 años ($p=0,003$) (Tabla 6.3.2.5 y Figura 6.3.2.3).

Tabla 6.3.2.6. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
BORDES RESECCIÓN				0,192				
Libres	145	78,5 (70,3-86,6)	64,4 (55,9-73,0)		1			
Afectados	16	57,1 (30,8-83,5)	49,0 (22,0-76,0)		1,8	0,8	6,9	0,120
ESPEJOR TUMOR				0,255				
<9mm	73	73,3 (62,7-83,9)	71,5 (60,7-82,4)		1			
≥9mm	71	55,9 (43,1-68,7)	50,8 (37,2-64,3)		2,0	1,1	3,7	0,016
DIFERENCIACIÓN PATOLÓGICA				0,339				
Bien	98	72,9 (63,6-82,2)	66,1 (55,9-76,2)		1			
Moderado	51	58,4 (43,6-73,3)	58,4 (43,6-73,3)		1,4	0,8	2,5	0,251
Poco	11	55,6 (23,1-88,0)	55,6 (23,1-88,0)		1,4	0,5	3,9	0,529
INFILTRACIÓN DE PRELARINGE				<0,001				
NO	126	74,5 (66,3-82,7)	69,8 (60,9-78,6)		1			
Sí	35	41,7 (24,1-59,3)	37,7 (20,2-55,2)		2,8	1,6	4,9	<0,001
EXTRAVASACIÓN TUMORAL				<0,001				
NO	114	76,7 (68,3-85,1)	71,5 (62,3-80,7)		1			
SI	47	45,1 (29,8-60,4)	42,4 (27,3-57,5)		2,7	1,6	4,7	<0,001
EXTENSIÓN A SUBGLOTIS				0,569				
NO	41	65,7 (49,8-81,6)	65,7 (49,8-81,6)		1			
SI	35	56,2 (38,2-74,2)	56,2 (38,2-74,2)		1,2	0,6	2,6	0,622
INFILTRACIÓN A COMISURA ANT.				0,098				
NO	125	71,2 (62,8-79,6)	66,5 (57,5-75,5)		1			
SI	36	52,6 (34,5-70,8)	48,9 (30,6-67,2)		1,7	0,9	3,0	0,093

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

La presencia de bordes quirúrgicos infiltrados, determina una menor supervivencia tanto a 3 como a 5 años y un mayor riesgo de fallecer por cáncer de laringe, si bien no alcanza la significación estadística (Tabla 6.3.2.6).

Al comparar la supervivencia acumulada por cáncer de laringe de los pacientes con tumoraciones menores de 9 milímetros e iguales o mayores de 9 milímetros (Tabla 6.3.2.6) hallamos una diferencia de la supervivencia del 17,4% a los 3 años y del 20,7% a los 5 años ($p=0,255$). De esta manera, la probabilidad de fallecer durante el periodo del estudio es del doble en los tumores de 9 milímetros o mayores (HR 2,0; IC 95% 1,1-3,7 $p=0,016$).

Los carcinomas epidermoides bien diferenciados son los de mayor supervivencia acumulada por cáncer de laringe, es decir los de mejor pronóstico (72,9% a los 3 años y 66,1% a los 5 años) frente a una supervivencia del 58,4% a los 3 y 5 años para los moderadamente diferenciados ($p=0,339$). Si bien, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

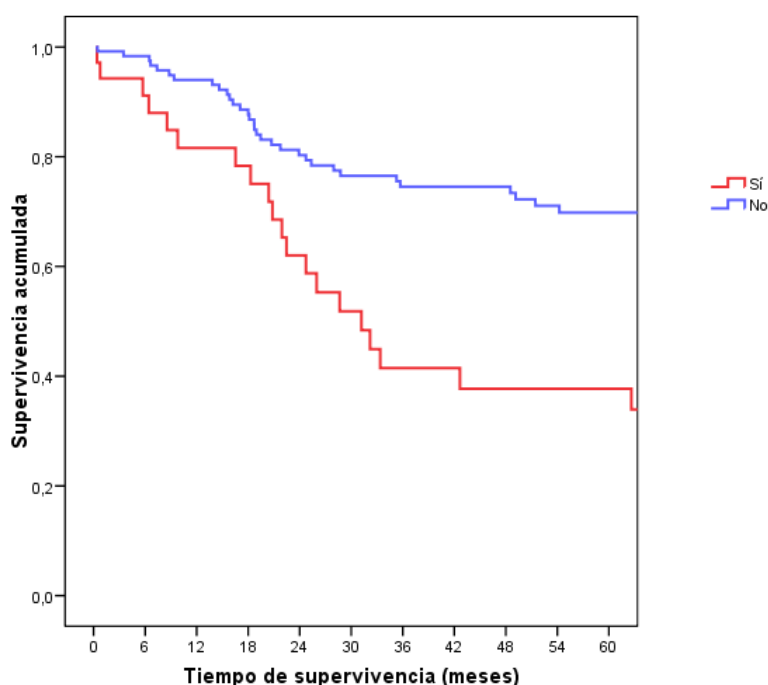


Figura 6.3.2.4 Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la infiltración de la prelaringe

La presencia de tejido tumoral en el espacio prelaríngeo (Tabla 6.3.2.6 y figura 6.3.2.4) determina una caída en la supervivencia acumulada por cáncer de laringe a los 3 años (41,7%) tendencia que se mantiene hasta los 5 años (37,7) ($p < 0,001$). El riesgo de fallecer por cáncer de laringe es 2,8 veces mayor si existe infiltración del espacio prelaríngeo (HR 2,8; IC 95% 1,6-4,9; $p < 0,001$).

En los tumores con extravasación laríngea (presencia de tumor en espacios que superan el compartimento laríngeo) la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe es casi del triple si el tumor ocupa estos espacios (HR 2,7; IC 95% 1,6-4,7; $p < 0,001$) (Tabla 6.3.2.6).

La infiltración de la comisura anterior disminuye la supervivencia acumulada por cáncer de laringe a los 3 y 5 años determinando una mayor probabilidad para fallecer por cáncer de laringe (HR 1,7; IC 95% 0,9-3,0; $p = 0,093$) si bien los resultados no son estadísticamente significativos.

6.3.2.1 Infiltración cartilaginosa y mortalidad específica por cáncer de laringe

Tabla 6.3.2.7. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE CARTÍLAGO INFILTRADO	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
CART. TIROIDES				0,057				
NO	113	71,3 (62,3-80,4)	67,2 (57,6-76,8)		1			
SI	48	58,1 (43,4-72,8)	52,9 (38,7-68,1)		1,7	0,9	3,0	0,060
GRADO INF. CART. TIROIDES				0,1350				
NO	113	71,3 (62,3-80,3)	67,2 (57,6-76,8)		1			
SI	16	60,3 (31,7-79,6)	60,3 (31,7-79,6)		1,4	0,6	3,3	0,745
COMP	32	56,9 (38,3-78,5)	48,8 (39,8-57,8)		1,9	1,0	3,6	0,043
EXTENSIÓN INF. CART. TIROIDES				0,951				
1/3	24	54,2 (33,2-75,2)	54,2 (33,2-75,2)		1			
2/3	13	71,6 (44,3-98,8)	71,6 (44,3-98,8)		1,0	0,4	2,9	0,930
3/3	11	53,0 (18,5-87,5)	39,7 (5,4-74,0)		1,2	0,4	3,5	0,721
CART. CRICOIDES				<0,001				
NO	142	72,5 (64,6-80,3)	67,4 (58,9-75,9)		1			
SI	19	29,6 (7,9-50,3)	29,6 (7,9-50,3)		4,1	2,2	7,7	<0,001
GRADO DE INF. CART. CRICOIDES				<0,001				
NO	142	72,5 (64,6-80,4)	67,4 (58,9-75,8)		1			
SI	11	20,0 (0,0-43,6)	20,0 (0,0-43,6)		4,5	2,1	9,8	<0,001
COMP	8	43,8 (6,9-80,6)	43,8 (6,9-80,6)		3,5	1,3	8,9	0,008
EXTENSIÓN INF. CART. CRICOIDES				0,039				
1/3	13	33,3 (6,6-59,9)	33,3 (6,6-59,9)		1			
2/3	3	33,3 (0,0-86,7)	33,3 (0,0-86,7)		1,4	0,3	6,8	0,662
3/3	3	66,7 (13,3-100,0)	66,7 (13,3-100,0)		8,0	1,2	51,8	0,029
CART. ARITENOIDES				0,101				
NO	147	68,9 (60,8-76,9)	64,1 (55,6-72,5)		1			
SI	14	50,7 (22,3-79,0)	50,7 (22,3-79,0)		1,8	0,8	4,2	0,185
CART. EPIGLOTIS				0,021				
NO	30	77,5 (61,5-93,5)	77,5 (61,5-93,5)		1			
SI	28	48,2 (28,6-67,8)	48,2 (28,6-67,8)		3,0	1,1	7,9	0,027

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior; CART: Cartílago; INF: Infiltración.

La infiltración del cartílago tiroides (Tabla 6.3.2.7 y figura 6.3.2.5) determina una menor supervivencia acumulada a 3 y 5 años y una mayor probabilidad de fallecer por cáncer de laringe. La probabilidad de fallecer por cáncer de laringe es 1,7 veces mayor si existe infiltración del cartílago tiroides (HR 1,7; IC 95% 0,9-3,0; $p=0,060$) pero si la infiltración es completa (perforante), esta probabilidad es de casi el doble (HR 1,9; IC 95% 1,0-3,6; $p=0,043$).

Tabla 6.3.2.8. Análisis Univariado. Supervivencia Acumulada. Mortalidad por Cáncer de Laringe a los 3 y 5 años tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
C. TIROIDES + C. CRICOIDES				<0,001				
NO	143	71,1 (63,1-79,1)	66,0 (57,5-73,6)		1			
SI	18	37,8 (14,0-61,6)	37,8 (14,0-61,6)		3,1	1,6	6,1	0,001
C. TIROIDES + C. CRICOIDES + C. ARITENOIDES				<0,001				
NO	151	69,9 (62,0-77,7)	65,2 (56,8-73,5)		1			
SI	10	25,71 (0,0-56,3)	25,71 (0,0-56,3)		3,9	1,6	9,1	0,002
C. TIROIDES + COMISURA ANT.				0,159				
NO	133	70,3 (62,0-78,5)	65,8 (56,9-74,6)		1			
SI	28	52,0 (31,4-72,6)	47,3 (26,7-67,9)		1,6	0,8	3,2	0,126

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior; C: Cartílago; ANT: Anterior.

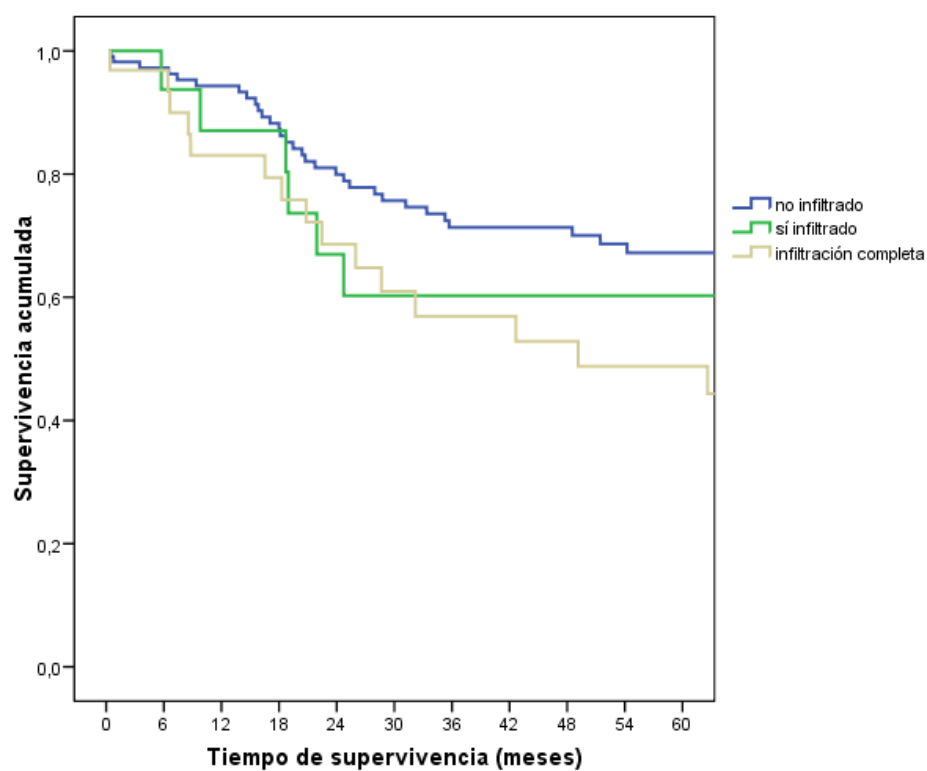


Figura 6.3.2.5 Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la infiltración del Cartílago Tiroides

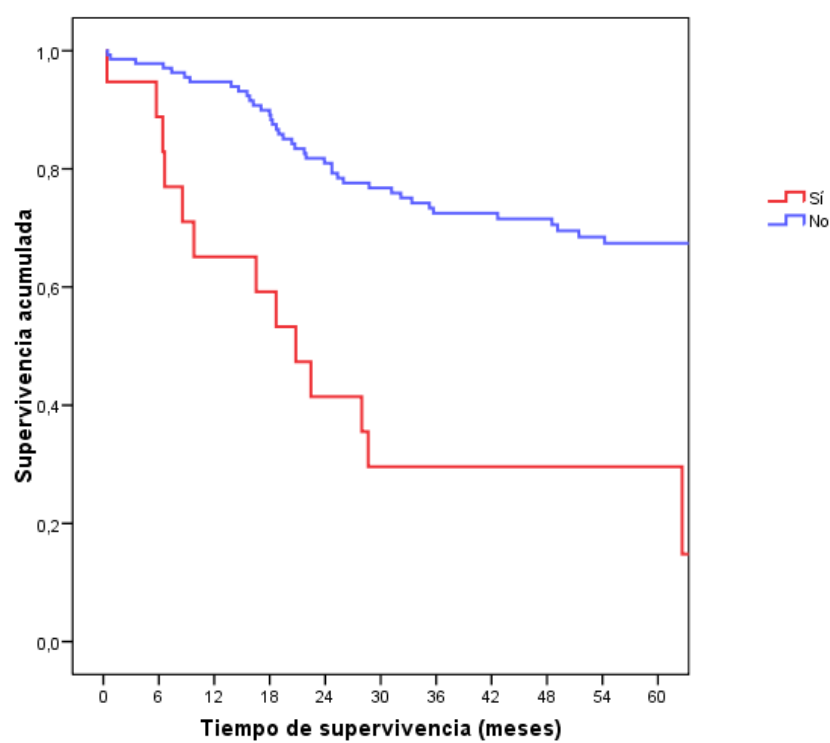


Figura 6.3.2.6 Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la infiltración del Cartílago cricoides

La infiltración del cartílago cricoides marca una clara tendencia en la disminución de la supervivencia acumulada por cáncer de laringe (Tabla 6.3.2.7 y figura 6.3.2.6.). La supervivencia de los pacientes con infiltración cricoidea es del 29,6% a los 3 y a los 5 años frente a una supervivencia de aquellos pacientes sin infiltración cricoidea del 72,5% a los 3 años y del 67,4% a los 5 años ($p < 0,001$). La infiltración cricoidea determina un riesgo de fallecer por cáncer de laringe cuatro veces mayor (HR 4,1; IC 95% 2,2-7,7; $p < 0,001$).

La extensión vertical del tumor a uno, dos y tres tercios de la superficie del cartílago cricoides (Tabla 6.3.2.7), no supone una influencia estadísticamente significativa. Por otro lado la infiltración horizontal si determina un incremento en la posibilidad de fallecer por cáncer de laringe, tanto si la infiltración es parcial (HR 4,5; IC 95% 2,1-9,8; $p < 0,001$) como completa (HR 3,5; IC 95% 1,3-8,9; $p = 0,008$).

La infiltración del cartílago epiglottis supuso un descenso de la supervivencia del 77,5% al 48,2% ($p = 0,021$) tanto a 3 como a 5 años. El riesgo de fallecer por cáncer de laringe fue 3 veces mayor si el tumor infiltraba al cartílago epiglótico (HR 3,0; IC 95% 1,1-7,9; $p = 0,027$). Sin embargo, la presencia de tumor en la epiglottis podría deberse tanto a la infiltración propiamente dicha, como a la ocupación de los orificios que lo atraviesan por el tumor.

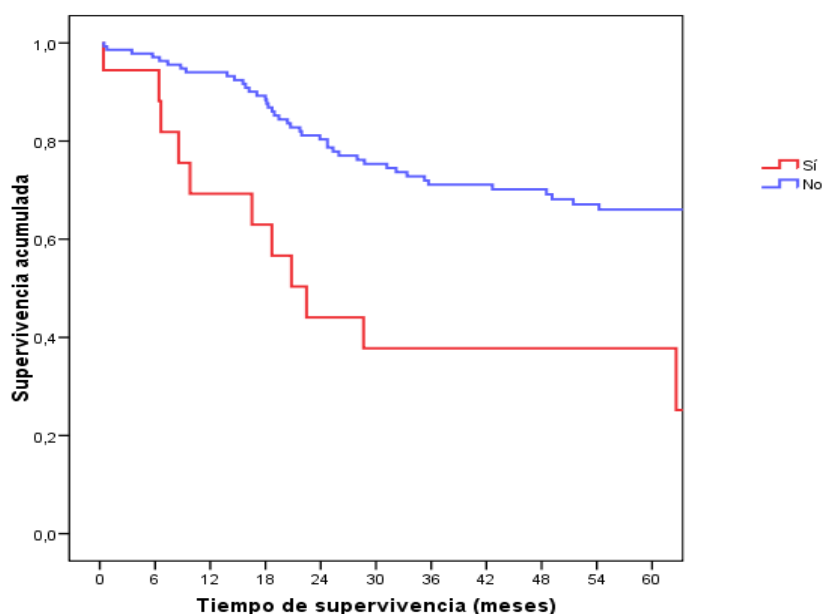


Figura 6.3.2.7 Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la infiltración de los Cartílagos Tiroideos y Cricoides

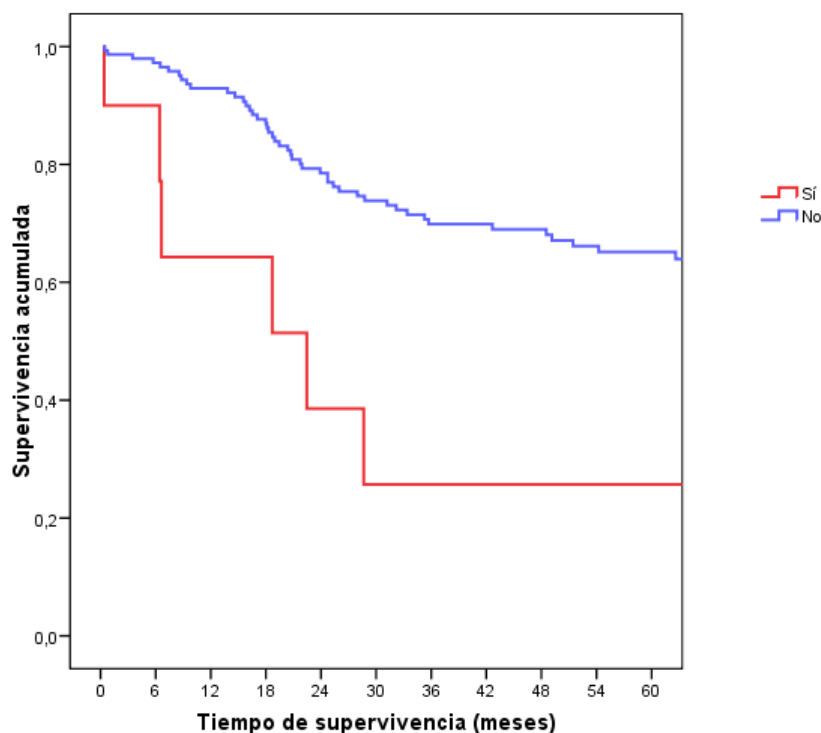


Figura 6.3.2.8 Supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la infiltración de los Cartílagos Tiroides, Cricoides y Aritenoides.

A medida que el tumor infiltra más cartílagos del esqueleto laríngeo, la supervivencia a 3 y 5 años disminuye y la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe aumenta (Tabla 6.3.2.8). De esta manera, la supervivencia acumulada a 3 y 5 años es del 37,8% cuando existe infiltración de cricoides y tiroides conjuntamente (figura 6.3.2.7) y del 25,71% cuando la infiltración es de los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides (figura 6.3.2.8). De igual manera, el riesgo de fallecer por cáncer de laringe es del triple si están infiltrados tiroides y cricoides (HR 3,1; IC 95% 1,6-6,0; $p=0,001$) y de casi el cuádruple si la infiltración es de cricoides, tiroides y aritenoides (HR 3,9; IC 95% 1,6-9,1; $p=0,002$).

La infiltración conjunta de la comisura anterior y del cartílago tiroides (Tabla 6.3.2.8) no mejora la capacidad pronóstica de la supervivencia acumulada por cáncer de laringe comparada con la variable de infiltración sólo de la comisura anterior (Tabla 6.3.2.6) ni con la variable de la infiltración del cartílago tiroides (Tabla 6.3.2.7).

Tabla 6.3.2.9 Análisis estratificado de la supervivencia específica por cáncer de laringe en función de la infiltración del cartílago tiroides dentro de los pacientes con infiltración y no infiltración del cartílago cricoides.

Variable	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	P(Breslow)
Cartilago cricoides SI				
Cart. Tiroides				0,7183
No	1	0,0 (-)	0.0 (-)	
Si	18	31,4 (8,6- 54,1)	31,4 (8,6- 54,1)	
Cartilago cricoides NO				
Cart. Tiroides				0,856
No	112	72,1 (63,1- 81,1)	67,9 (58,3- 77,1)	
Si	30	73,8 (57,2- 90,5)	65,6 (47,4- 83,8)	

Cart: Cartílago; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza

Se realiza un análisis estratificado con el fin de estudiar el efecto sobre la supervivencia específica por cáncer de laringe de la infiltración del cartílago tiroides en función de la infiltración o no del cartílago cricoides (Tabla 6.3.2.9). En el caso del cartílago cricoides, sólo tenemos un paciente con infiltración cricoidea aislada que fallece antes de 3 años por lo que su efecto no es valorable. En la infiltración aislada del cartílago tiroides, la supervivencia específica por cáncer de laringe disminuye de 73,8% a los 3 años hasta el 65,6% a los 5 años sin ser estadísticamente significativo.

6.3.2.2 Análisis Multivariado para mortalidad específica por cáncer de laringe

La estrategia a seguir para el evento mortalidad específica por cáncer de laringe ha sido la misma que para la mortalidad global. Las variables finalmente seleccionadas para su ajuste en el modelo multivariado fueron (tabla 6.3.2.10):

- Infiltración del cartílago tiroides.
- Infiltración del cartílago cricoides.
- Afectación de las adenopatías.
- Localización tumoral.
- Afectación de la prelaringe.

Tabla 6.3.2.10: Análisis Multivariado para mortalidad específica por cáncer de laringe. Regresión de Cox. (n=119)

VARIABLE	N	HR	IC 95%	P
Cart. tiroides infiltrado				
No	86	1		
Si	34	0,8	0,4-1,8	0,607
Cart. Cricoides infiltrado				
No	105	1		
Si	15	2,9	1,3-6,9	0,018
Adenopatias Positivas				
No	49	1		
Si	71	1,9	1,0-3,9	0,058
Afectación Prelaringe				
No	92	1		
Si	28	2,5	1,1-5,4	0,031
Localización Tumoral				
Glottis	23	1		0,008
Seno Piriforme	18	4,3	1,5-11,5	0,006
Transglótica	26	0,8	0,3-2,4	0,623
Supraglótica	53	1,7	0,6-4,6	0,357

Cart: Cartílago; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza.

La presencia de infiltración cricoidea determina una probabilidad de fallecer por cáncer de laringe 2,9 veces mayor que el grupo sin dicha infiltración (HR 2,9; IC 95% 1,3-6,9; $p=0,018$).

El efecto de la infiltración del cartílago cricoides sobre la mortalidad específica por cáncer de laringe es incluso mayor que el de la presencia de adenopatías (HR 1,9; IC 95% 1,0-3,9; $p=0,058$).

La infiltración del cartílago tiroides se presenta como un factor protector (HR 0,8) si bien este resultado no es estadísticamente significativo. Sin embargo, la infiltración del espacio prelaríngeo determina una probabilidad estadísticamente significativa de fallecer 2,5 veces mayor (HR 2,5; IC 95% 1,1-5,4; $p=0,031$).

La mayor probabilidad de fallecer por cáncer de laringe a los 5 años de la cirugía la presentan los tumores localizados en el seno piriforme (HR 1,9; IC 95% 1,0-3,9; $p=0,058$).

6.3.3 RECIDIVA Y PERSISTENCIA

El 66,2% de la muestra se encuentra libre de recidiva tumoral a los 3 años descendiendo este porcentaje hasta el 63,4% a los 5 años (Tabla 6.3.3.1 y figura 6.3.3.1). Hasta la fecha final del estudio, Septiembre de 2006, un total de 54 (33,5%) pacientes sufrieron recidiva (44) o persistencia tumoral (10). De estas recidivas/persistencias 9 (18,8%) fueron locales, 7 (14,6%) regionales, 17 (35,4%) loco regionales y 15 (31,3%) metástasis. En seis pacientes no se recogió el tipo de recidiva. La aparición de recidiva/persistencia se produjo con una mediana de 369 días (RIQ: 172,0 - 659,5 días).

La elección del tratamiento de cada recidiva/persistencia fue controvertida pues se tuvo en cuenta tanto el grado de extensión de la misma como el estado del paciente. En 14 pacientes se optó por tratamiento con carácter paliativo. En 5 pacientes no se registró el tratamiento empleado.

De los 54 pacientes que presentaron recidiva/persistencia y que fueron tratados, 9 (16,7%) presentaron una segunda recidiva. De estos, 6 pacientes fueron tratados mediante cirugía, 4 con quimioterapia y 1 con radioterapia.

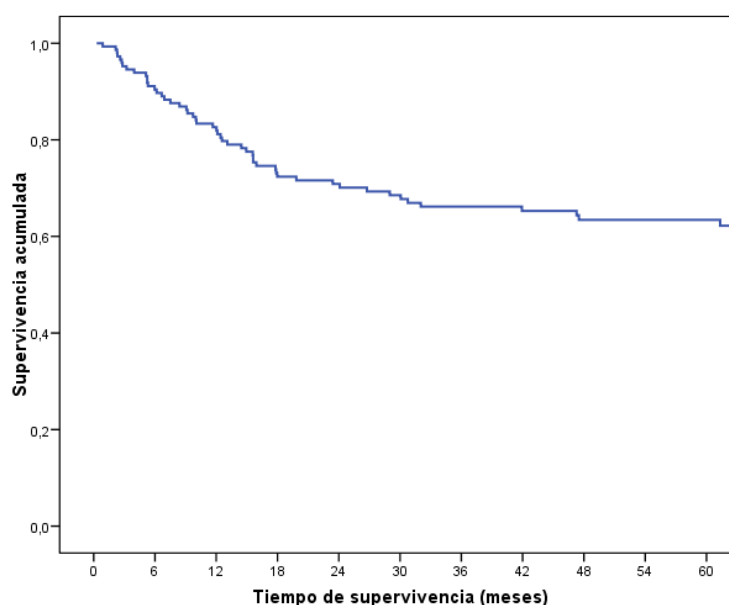


Figura 6.3.3.1 Recidiva-persistencia de cáncer de laringe.

El tener una edad superior a 64 años (Tabla 6.3.3.1.) actúa como efecto protector frente a la aparición de recidiva tumoral.

Al igual que en los resultados obtenidos al analizar la mortalidad global y específica por cáncer de laringe, los tumores de seno piriforme son los de peor pronóstico con una mayor probabilidad de presentar recidiva tumoral. (HR 6,1; IC 95% 2,6-14,6; $p < 0,001$). De hecho, únicamente el 20% no presenta recidiva a los 5 años. Los tumores glóticos son los de menor índice de recidiva tumoral (tabla 6.3.3.1 y figura 6.3.3.2).

Tabla 6.3.3.1: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
GLOBAL	160	66,2 (58,2-74,1)	63,4 (55,3-71,6)					
EDAD				0,029				
<64 años	81	58,5 (47,2-69,7)	56,9 (45,5-68,2)		1			
≥64 años	79	75,1 (64,4-85,7)	70,9 (59,3-82,4)		0,6	0,3	0,9	0,047
LOCALIZACIÓN				<0,001				
Glótico/ Subglótico	48	82,6 (71,6-93,6)	82,6 (71,6-93,6)		1			
Seno piriforme	18	30,0 (5,8-54,2)	20,0 (0,0-42,7)		6,1	2,6	14,6	<0,001
Transglótico	37	68,1 (50,7-85,4)	63,2 (44,6-81,8)		2,1	0,9	5,1	0,081
Supraglótico	57	60,7 (47,3-74,2)	58,3 (44,6-62,0)		2,1	1,0	4,5	0,050

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

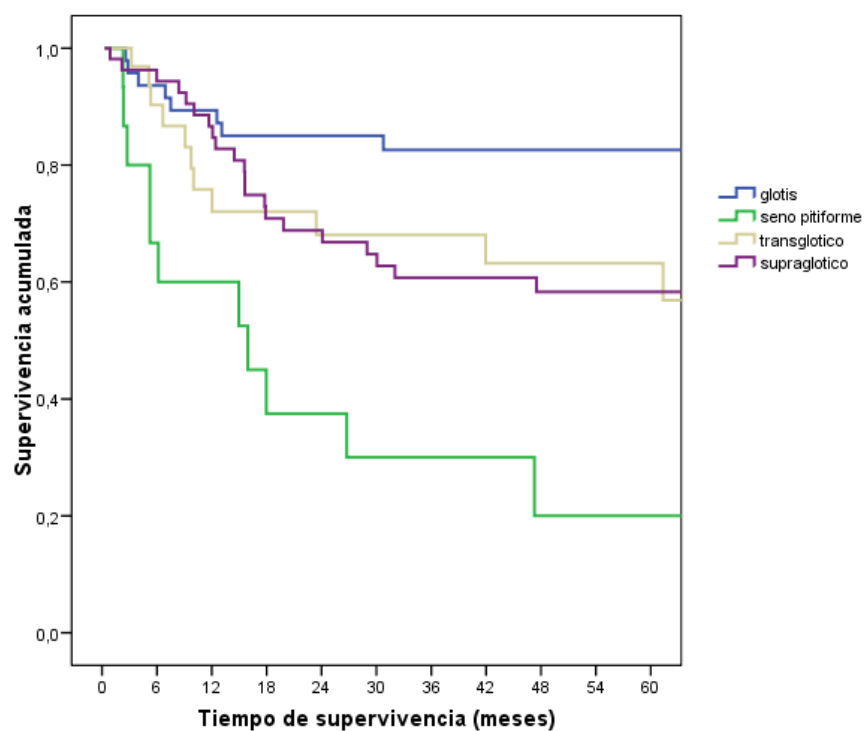


Figura 6.3.3.2 Recidiva-persistencia tumoral en función de la localización

Aquellos pacientes sometidos a una técnica quirúrgica radical sufrieron más del doble de recidiva tumoral (HR 2,2; IC 95% 1,2-4,3; $p=0,009$).

Tabla 6.3.3.2: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m IC (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
CIRUGIA				0,011				
Parcial	52	79,1 (64,6-88,2)	76,6 (61,7-86,3)		1			
Radical	108	59,3 (48,4-68,6)	56,4 (45,3-66,0)		2,2	1,2	4,3	0,009

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Tabla 6.3.3.3: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m IC (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
ESTADIO T TUMORAL				<0,001				
T1	14	92,3 (77,8-100,0)	92,3 (77,8-100,0)		1			
T2	30	72,9 (55,6-90,1)	68,0 (49,4-86,6)		4,7	0,6	37,2	0,141
T3	61	75,2 (63,5-87,0)	72,8 (60,6-85,1)		5,1	0,5	30,8	0,176
T4	55	43,9 (29,6-58,3)	41,2 (26,7-55,6)		12,8	1,7	94,1	0,012
ESTADIO T TUMORAL				0,0147				
T1 o T2	44	79,6 (66,9-92,2)	76,5 (63,0-90,0)		1			
T3 o T4	116	60,7 (51,0-70,3)	58,1 (48,1-68,0)		2,2	1,1	4,3	0,027

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Es lógico pensar que cuanto mayor es el tumor más difícil es su exéresis. De los tumores pT1, el 92,3% no presenta recidiva ni a los 3 ni a los 5 años frente al 41,2% a los 5 años de los pT4 ($p < 0,001$). La probabilidad de recidiva fue 12,8 veces mayor en los pT4 que en los pT1 (HR 12,8; IC 95% 1,7-94,1; $p = 0,012$) (Tabla 6.3.3.3). La presencia de adenopatías (unilaterales o bilaterales) determina una probabilidad de recidiva tumoral 2,5 veces mayor (HR 2,5; IC 95% 1,3-4,7; $p = 0,007$) (Tabla 6.3.3.4).

Tabla 6.3.3.4: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m IC (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
ADENOPATIAS				0,003				
Negativo	49	78,6 (66,8-90,4)	76,0 (63,5-88,4)		1			
Unilateral	42	60,4 (44,0-76,7)	56,6 (39,7-76,5)		3,7	1,7	7,8	0,001
Bilateral	29	34,4 (13,9-54,8)	28,6 (8,8-48,5)		1,8	0,9	3,9	0,102
ADENOPATIAS				0,005				
No	49	78,6 (66,8-90,4)	76,0 (63,5- 88,4)		1			
Si	71	50,4 (37,2-63,7)	45,9 (32,4-59,3)		2,5	1,3	4,7	0,007

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Tabla 6.3.3.5: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m IC (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
BORDES RESECCIÓN				0,370				
Libres	144	67,4 (59,1-75,6)	65,4 (56,9-73,8)		1			
Afectados	16	53,8 (26,3-81,5)	44,9 (16,9-72,9)		1,7	0,8	3,6	0,169
ESPESOR TUMOR				0,065				
<9mm	72	71,6 (60,8-82,5)	68,3 (57,1-79,6)		1			
≥9mm	71	58,0 (45,1-70,9)	55,4 (42,1-78,7)		1,8	1,0	3,1	0,050
DIFERENCIACIÓN PATOLÓGICA				0,878				
Bien	98	69,5 (59,8-79,1)	65,3 (55,2-75,5)		1			
Moderado	51	61,4 (46,1-66,6)	61,4 (46,1-66,6)		1,1	0,6	2,0	0,806
Poco	10	72,5 (38,9-106,1)	72,5 (38,9-106,1)		0,9	0,3	3,1	0,919
INFILTRACIÓN DE PRELARINGE				<0,001				
NO	135	73,2 (64,8-81,6)	69,7 (60,8-78,6)		1			
Sí	35	40,1 (21,5-60,0)	40,1 (21,5-60,0)		3,1	1,8	5,5	<0,001
EXTRAVASACIÓN TUMORAL				<0,001				
NO	113	74,7 (66,1-83,3)	70,8 (61,6-80,0)		1			
SI	42	44,7 (29,2-60,2)	44,7 (29,2-60,2)		2,8	1,6	4,8	<0,001
EXTENSIÓN A SUBGLOTIS				0,231				
NO	41	67,1 (51,0-82,1)	63,6 (46,9-80,2)		1			
SI	35	53,8 (35,9-71,7)	53,8 (35,9-71,7)		1,4	0,7	3,0	0,395
INFILTRACIÓN A COMISURA ANT.				0,004				
NO	124	71,0 (61,4-78,7)	67,5 (58,4-76,6)		1			
SI	36	49,2 (31,6-66,8)	49,2 (31,6-66,8)		2,1	1,2	3,7	0,012

SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

La presencia de infiltración tumoral en los márgenes quirúrgicos de resección (Tabla 6.3.3.5.) determina un mayor porcentaje de recidiva a 3 y 5 años y una mayor

probabilidad (Hazard ratio) de recidiva sin embargo, ninguno de los valores son estadísticamente significativos.

Los tumores con un espesor superior o igual a 9 milímetros (Tabla 6.3.3.5) tienen una probabilidad de presentar recidiva tumoral 1,8 veces mayor que los tumores menores de 9 milímetros (HR 1,8; IC 95% 1,0-3,1; $p=0,050$).

La infiltración del espacio prelaríngeo (Tabla 6.3.3.5) determina una probabilidad de recidiva tumoral 3,1 veces mayor (HR 3,1; IC 95% 1,8-5,5; $p<0,001$). Frente a un 69.7% de pacientes que no presentan recidiva a los 5 años, la ausencia de recidiva en los tumores con infiltración del espacio prelaríngeo es del 40,1% ($p<0,001$) (figura 6.3.3.3).

La presencia de extravasación tumoral (espacio prelaríngeo, vallécula, base de lengua, tráquea) incrementa el índice de recidiva en 2,8 veces (HR 2,8; IC 95% 1,6-4,8; $p<0,001$). La infiltración de la comisura anterior multiplica por dos el riesgo de recidiva (HR 2,1; IC 95% 1,2-3,7; $p=0,012$) (Tabla 6.3.3.5.).

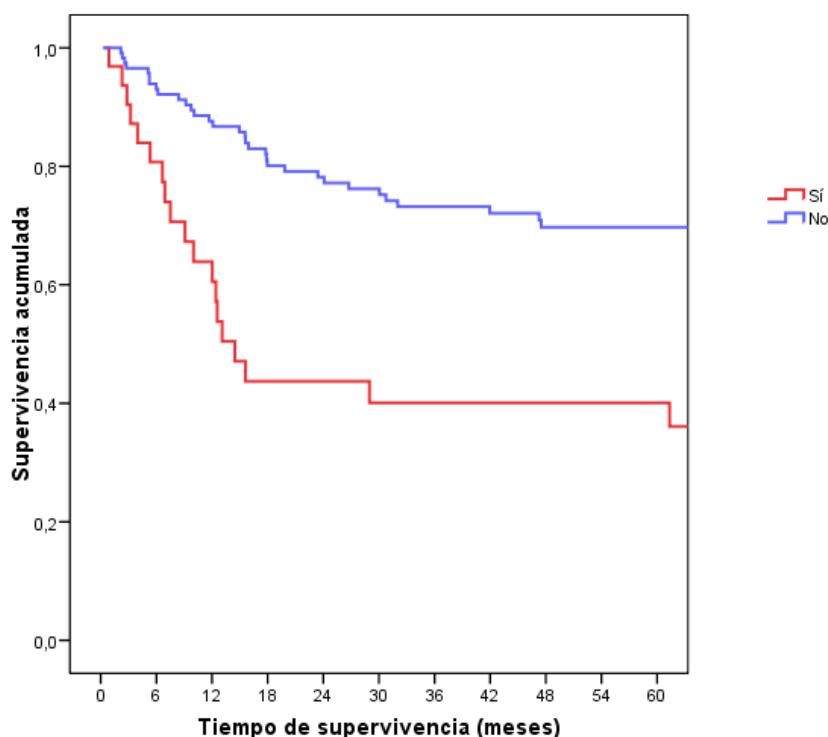


Figura 6.3.3.3. Recidiva-persistencia tumoral en función de la infiltración de prelaríngeo.

6.3.3.1 Infiltración cartilaginosa y recidiva tumoral

Tabla 6.3.3.6: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m IC (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
CART. TIROIDES				0,003				
NO	112	71,5 (62,3-80,6)	68,8 (59,3-78,3)		1			
SI	48	54,0 (29,1-68,9)	51,3 (36,3-66,3)		2,1	1,2	3,6	0,009
GRADO INF. CART. TIROIDES				0,0115				
NO	112	71,5 (62,3-80,6)	68,8 (59,3-78,3)		1			
SI	16	54,2 (27,1-75,0)	54,2 (27,1-75,0)		1,8	0,7	3,9	0,181
COMP	32	53,9 (34,2-70,2)	49,8 (30,3-66,6)		2,3	1,3	4,2	0,007
EXTENSIÓN INF. CART. TIROIDES				0,895				
1/3	24	50,0 (29,9-70,0)	50,0 (29,9-70,0)		1			
2/3	13	55,5 (26,3- 84,7)	44,4 (13,9-74,8)		1,3	0,5	3,3	0,569
3/3	11	66,6 (35,8-97,4)	66,6 (35,8-97,4)		1,1	0,3	3,4	0,892
CART. CRICOIDES				<0,001				
NO	141	70,6 (62,4-78,7)	67,5 (59,1-75,9)		1			
SI	19	31,8 (8,8-54,7)	31,8 (8,8-54,7)		3,7	1,9	7,1	<0,001
GRADO DE INF. CART. CRICOIDES				<0,001				
NO	141	70,6 (62,5-78,7)	67,5 (59,1-75,9)		1			
SI	11	20,0 (00,0-44,8)	20,0 (00,0-44,8)		4,4	2,0	9,4	<0,001
COMP	8	53,6 (14,2-93,0)	53,6 (14,2-93,0)		2,9	1,0	8,0	0,045
EXTENSIÓN INF. CART. CRICOIDES				0,197				
1/3	13	33,3 (6,6-59,9)	33,3 (6,6-59,9)		1			
2/3	3	33,3 (0,0-86,7)	33,3 (0,0-86,7)		1,6	0,3	7,7	0,591
3/3	3	80,0 (10,8-100,0)	80,0 (10,8-100,0)		4,3	0,4	44,0	0,214
CART. ARITENOIDES				0,385				
NO	146	67,1 (58,9-75,3)	64,2 (55,7-72,6)		1			
SI	14	55,0 (26,3-84,7)	55,0 (26,3-84,7)		1,4	0,5	3,5	0,491
CART. EPIGLOTIS				0,029				
NO	30	77,4 (61,4-93,4)	71,5 (52,9-90,0)		1			
SI	28	49,5 (29,2-69,9)	49,5 (29,2-69,9)		2,5	0,9	6,4	0,056

CART: Cartílago; INF: Infiltración; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior;
LS: Límite superior

La infiltración tumoral del cartílago tiroides (Tabla 6.3.3.6 punto 1 y figura 6.3.3.4.) supone una disminución de pacientes libres de enfermedad a los 5 años del 68,8% al 51,3% ($p=0,003$). La probabilidad de recidiva se multiplica por 2,1 en estos pacientes (HR 2,1; IC 95% 1,2-3,6; $p=0,009$). A medida que la infiltración tiroidea es más profunda la probabilidad de recidiva aumenta, de esa manera infiltraciones parciales tienen un riesgo de recidiva de 1,8 (HR 1,8; IC 95% 0,7-3,9; $p=0,181$) frente a un riesgo de recidiva de 2,8 en infiltraciones completas del cartílago (HR 2,3; IC 95% 1,3-4,2; $p=0,007$).

El riesgo de recidiva se multiplica por 3,7 si el cartílago infiltrado es el cricoides (HR 3,7; IC 95% 1,9-7,1; $p<0,001$) (Tabla 6.3.3.6 y figura 6.3.3.5).

La infiltración epiglótica (Tabla 6.3.3.6.) determina una disminución del porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 3 y 5 años (49,5%) frente a aquellos pacientes sin infiltración epiglótica (77,4% a los 3 años y 71,5% a los 5 años) ($p=0,029$).

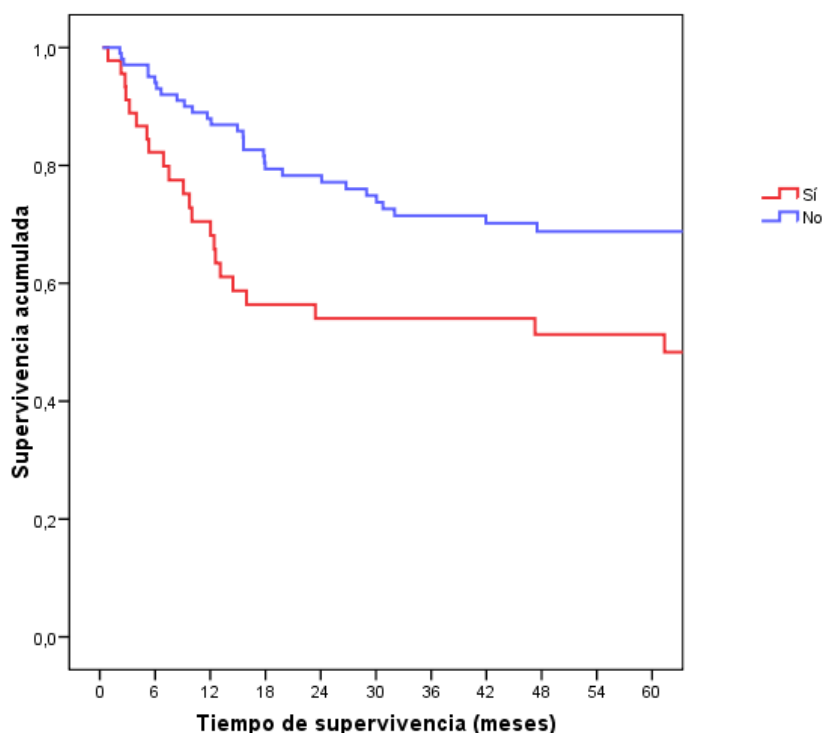


Figura 6.3.3.4 Recidiva- persistencia tumoral en función de la infiltración del cartílago tiroides.

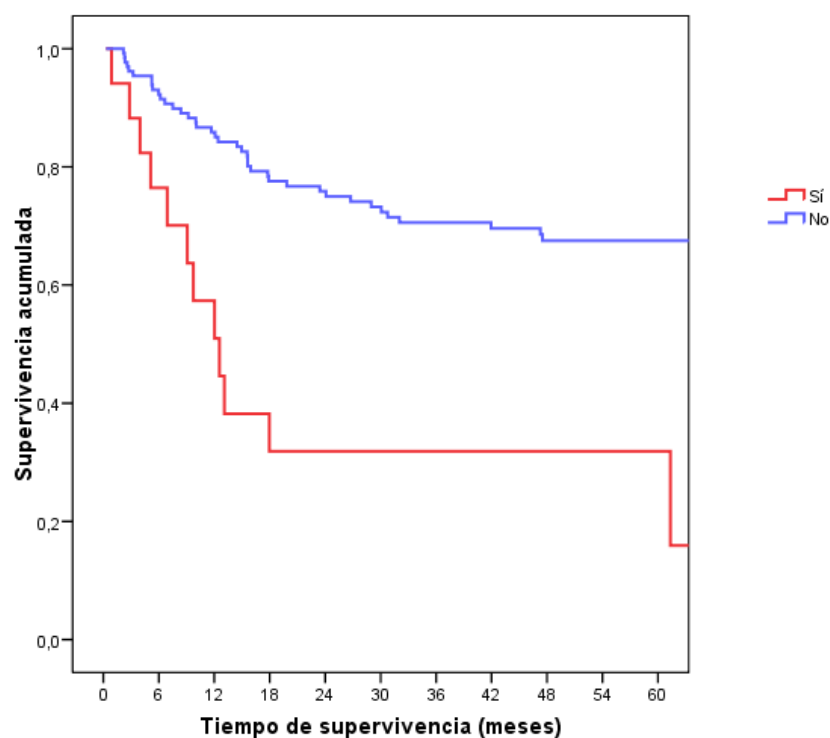


Figura 6.3.3.5 Recidiva- persistencia tumoral en función de la infiltración del cartilago cricoides.

Tabla 6.3.3.7: Análisis Univariado. Supervivencia acumulada (recidiva o persistencia) a los 36 y 60 meses tras la cirugía.

VARIABLE	N	SV a 36m (IC 95%)	SV a 60m IC (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
C. TIROIDES + C. CRICOIDES				0,002				
NO	142	69,2 (61,0-77,4)	66,1 (57,6-74,7)		1			
SI	18	40,6 (15,7-65,5)	40,6 (15,7-65,5)		2,8	1,4	5,6	0,003
C. TIROIDES + C. CRICOIDES + C. ARITENOIDES				0,014				
NO	150	68,1 (60,1-76,1)	65,3 (57,0-73,6)		1			
SI	10	29,2 (0,0-63,0)	29,2 (0,0-63,0)		3,1	1,2	7,8	0,018
C. TIROIDES + COMISURA ANT.				0,082				
NO	132	70,2 (61,5-78,8)	66,8 (57,9-75,6)		1			
SI	28	46,5 (26,5-66,5)	46,5 (26,5-66,5)		2,1	1,6	3,9	0,015

C: Cartilago; ANT: Anterior; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Limite inferior; LS: Limite superior

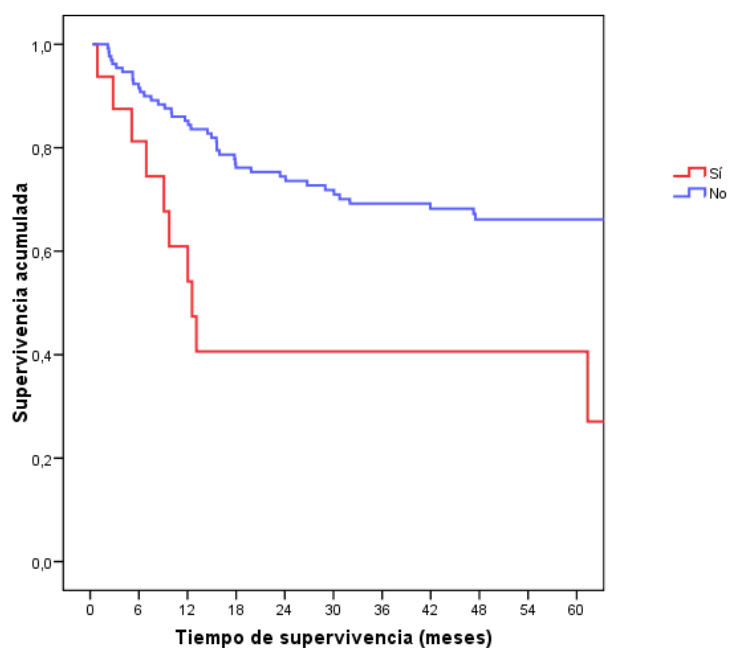


Figura 6.3.3.6 Recidiva- persistencia tumoral en función de la infiltración de los cartílagos tiroides y cricoides.

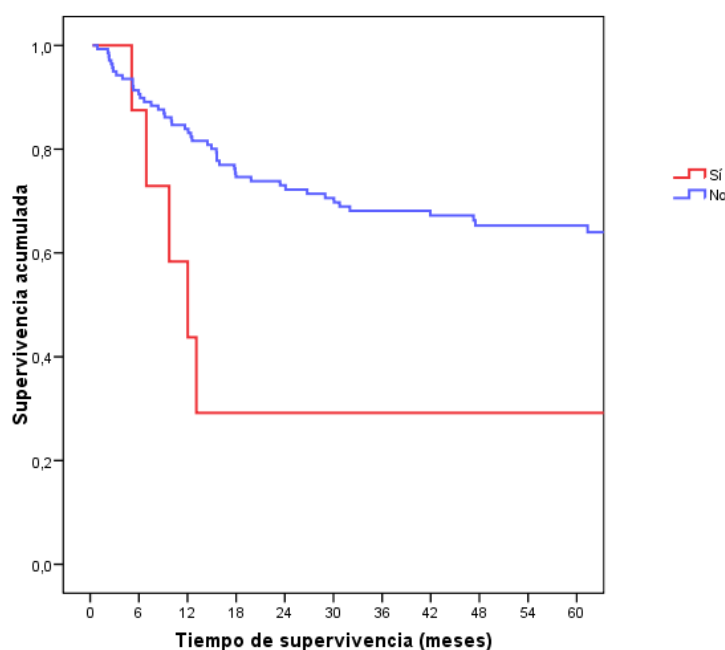


Figura 6.3.3.7 Recidiva- persistencia tumoral en función de la infiltración de los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides.

A medida que aumenta el número de cartílagos afectados, la probabilidad de presentar recidiva tumoral también aumenta (Tabla 6.3.3.8 y figuras 6.3.3.6 y 6.3.3.7). Mientras que con la infiltración de los cartílagos tiroides y cricoides el riesgo es de 2,8 (HR 2,8 IC 95% 1,4-7,8; $p=0,003$) éste aumenta a 3,1 (HR 3,1 IC 95% 1,2-

7,8; $p= 0,018$) si la infiltración se extiende a cricoides, tiroides y aritenoides. Cuando la comisura anterior se ve afectada al mismo tiempo que el cartílago tiroides, el riesgo de recidiva tumoral fue del doble que en el resto de la muestra (Tabla 6.3.3.8 y figuras 6.3.3.6 y 6.3.3.7).

Se realiza un análisis estratificado con el fin de estudiar el efecto sobre la recidiva-persistencia del cáncer de laringe de la infiltración del cartílago tiroides dentro de los grupos de pacientes con infiltración del cartílago cricoides y sin ella por separado, sin considerar el efecto de la infiltración cartilaginosa cuando ésta se da en los dos simultáneamente (Tabla 6.3.3.8).

En el caso del cartílago cricoides, sólo tenemos un paciente con infiltración cricoidea aislada que fallece antes de 3 años por lo que su efecto no es valorable. En la infiltración aislada del cartílago tiroides, la recidiva-persistencia disminuye levemente del 64,6% a los 3 años hasta el 60,0% a los 5 años sin ser estadísticamente significativo.

Tabla 6.3.3.8 Análisis estratificado de la recidiva-persistencia del cáncer de laringe en función de la infiltración del cartílago tiroides dentro de los pacientes con infiltración y no infiltración del cartílago cricoides.

Variable	N	SV a 3 años (IC 95%)	SV a 5 años (IC 95%)	P(Breslow)
Cartilago cricoides SI				
Cart. Tiroides				0,639
No	1	0,0 (-)	0.0 (-)	
Si	18	34,1 (9,9- 58,2)	34,1 (9,9- 58,2)	
Cartilago cricoides NO				
Cart. Tiroides				0,185
No	111	72,3 (63,2- 58,2)	69,6 (60,2- 79,0)	
Si	30	64,6 (46,9- 82,2)	60,0 (41,2- 78,8)	

Cart: Cartílago; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza

6.3.3.2: Análisis Multivariado para recidiva de cáncer de Laringe

La estrategia a seguir para el evento recidiva de cáncer de laringe ha sido la misma que para la mortalidad global. Las variables finalmente seleccionadas para su ajuste en el modelo multivariado fueron (tabla 6.3.3.9):

- Infiltración del cartílago tiroides.
- Infiltración del cartílago cricoides.
- Afectación de las adenopatías.
- Localización tumoral.
- Afectación de la prelaringe.
- Grado de diferenciación.

Tabla 6.3.3.9: Análisis Multivariado para recidiva de cáncer de Laringe. Regresión de Cox (n=113).

VARIABLE	N	HR	IC 95%	P
Cartílago tiroides infiltrado				
Si	86	1		
No	34	1,0	0,4-2,3	0,967
Cartílago Cricoides infiltrado				
Si	105	1		
No	15	2,6	1,1-6,2	0,037
Adenopatias Positivas				
Si	49	1		
No	71	2,5	1,2-5,1	0,008
Afectación Prelaringe				
Si	92	1		
No	28	4,0	1,7-9,3	0,002
Localización Tumoral				
Glottis	23	1		<0,001
Seno Piriforme	18	8,2	2,8-24,5	<0,001
Transglótica	26	0,7	0,2-2,4	0,574
Supraglótica	53	2,4	0,8-7,1	0,121
Grado de diferenciación				
Bien	70	1		0,272
Moderado	41	0,7	0,4-1,5	0,362
Poco	9	0,4	0,1-1,4	0,145

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

La infiltración del cartílago cricoides, de manera independiente, sigue determinando un riesgo de recidiva de 2,6 (Hazard Ratio 2,6; IC 95% 1,1-6,2 $p=0,037$).

La afectación tumoral del espacio prelaríngeo multiplica por cuatro el riesgo de recidiva (Hazard Ratio 4; IC 95% 1,7-9,3 $p=0,002$).

En el estudio multivariante, los tumores de seno piriforme mantienen su elevado riesgo de recidiva (Hazard Ratio 8,2; IC 95% 2,8-24,5 $p<0,001$).

DISCUSIÓN

7.- DISCUSIÓN

7.1 DEL MÉTODO

Planteamos un estudio transversal de prevalencia o de corte en el que han sido incluidos todos los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe o hipofaringe diagnosticados y tratados quirúrgicamente como primera elección, en la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y cuyas piezas fueron incluidas en el protocolo de “Sección Seriada de Órgano Completo” durante un periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 2000. En los siguientes seis años (2001-2006), se realizó seguimiento de los pacientes.

7.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio se sitúa dentro de los estudios observacionales analíticos-longitudinales en los que los datos se recogen desde el pasado hacia el futuro se puede englobar dentro de los estudios de cohorte retrospectivas o cohortes históricas.

Podemos desglosar el presente estudio en tres secciones: una en la que describimos la serie y la infiltración cartilaginosa, otra en la que valoramos la calidad diagnóstica de la tomografía computerizada (TC) y por último, analizamos el factor pronóstico de la infiltración cartilaginosa en el cáncer de laringe.

Existen más de 100 escalas diferentes para medir el grado de evidencia¹⁰⁹. Muchos autores y expertos en medicina basada en la evidencia utilizan la taxonomía de “Niveles de Evidencia” del CEBM (Centre for Evidence Based Medicine) para establecer la calidad de estudios individualizados¹¹⁰. Según los postulados del CEBM, el grado de evidencia proporcionado por las conclusiones del presente

estudio, entra dentro de la categoría II b (pronóstico, estudio de cohortes retrospectivas, diagnóstico, cohortes exploratorias con buenos estándares de referencia) y la solidez de las recomendaciones realizadas a partir de nuestras conclusiones deberían marcarse en la categoría B (recomendación favorable).

Otra escala de mayor simplicidad y propuesta en las publicaciones de medicina de familia y atención primaria de Estados Unidos de América es la SORT (Strength of Recommendation Taxonomy)¹¹¹. El grado de evidencia según la escala de SORT pertenece al nivel 2 (pronóstico, estudio de cohortes retrospectivas; diagnóstico, estudio diagnóstico de cohortes de baja calidad) y la solidez de la recomendación pertenece a la categoría B.

La realización del presente estudio no supuso ninguna dificultad ética ni interfirió en el correcto y mejor tratamiento para cada uno de los pacientes ya que los criterios clínicos y radiológicos empleados para determinar la infiltración cartilaginosa demostraron validez en trabajos previos de esta Cátedra^{1,14} y por lo tanto son empleados en la práctica clínica habitual de nuestro Servicio. A su vez, el informe histológico completo de la pieza quirúrgica no sufrió retraso alguno y por lo tanto estuvo disponible y fue empleado para la indicación de tratamientos complementarios. Por último, el seguimiento de cada paciente y la elección de tratamiento en el caso de recidiva-persistencia no fueron diferentes del resto de los pacientes oncológicos.

7.1.2 PERIODO DE ESTUDIO

El estudio comienza el día 1 de enero de 1995 y finaliza el día 31 de diciembre de 2006. Supone un periodo de tiempo prolongado (12 años de duración). En los primeros seis años (1995-2000), se realizaron estudio de imagen (TC), intervenciones quirúrgicas, estudio de sección seriada de órgano completo y seguimiento. En los siguientes seis años (2001-2006), únicamente se realizó seguimiento de los pacientes.

Durante este periodo podrían haber surgido diferentes sesgos como por ejemplo cambios en la incidencia tumoral y su distribución, cambios poblacionales, aparición de nuevas técnicas terapéuticas, curvas de aprendizaje quirúrgico. Sin embargo, durante el estudio, no se aprecian cambios significativos poblacionales, salvo el envejecimiento progresivo de la misma. Igualmente los criterios de elección terapéutica y las técnicas quirúrgicas empleadas permanecen inalterables durante el estudio. El equipo quirúrgico integrante de la Sección de Oncología ORL permaneció estable, sin haber bajas o incorporaciones que pudieran introducir algún tipo de alteración en los resultados quirúrgicos tanto a corto como a largo plazo (curva de aprendizaje, nuevos criterios...) y por tanto influir en los resultados.

Los criterios de inclusión aseguran la homogeneidad relativa de la muestra con respecto a las características del tumor. Sin embargo, hemos de considerar que, dada la menor disponibilidad de pruebas de imagen (TC) durante el periodo del estudio, en algunos pacientes no se consideró necesario su realización, sometiéndose a esta prueba los casos de mayor complejidad y que presentasen un conflicto a la hora de elegir un determinado tratamiento.

El presente estudio no contiene todos los pacientes intervenidos durante el periodo considerado ya que no todas las piezas fueron incluidas en el estudio de sección seriada de órgano completo. Igualmente hemos de considerar que en las piezas obtenidas mediante cirugías parciales asumimos la ausencia de tumor en las estructuras laríngeas no extirpadas pues siempre se realizó biopsia intraoperatoria de los márgenes de resección del lecho quirúrgico obtenidos mediante disección cuidadosa.

No contemplamos errores de estadificación (TNM) ya que esta se estableció en función de los hallazgos histológicos.

Las pautas de seguimiento y control oncológico permanecieron invariables durante el periodo de estudio. No se registró ninguna pérdida de los pacientes objeto del estudio.

7.2 DE LOS RESULTADOS

Para determinar la importancia de la infiltración cartilaginosa sobre la evolución clínica nos hemos centrado principalmente en el estudio de los cartílagos tiroideos y cricoides. Esto se debe a que dichos cartílagos son los considerados clásicamente como esqueleto y barrera laríngea. Por otro lado, en muchas de las infiltraciones del cartílago epiglótico es difícil determinar si la presencia tumoral es debida a una auténtica infiltración o al paso del tumor por los orificios que en condiciones normales lo perforan (figura 6.2.3, pág. 78 y figura 6.2.4, pág. 79).

En el apartado correspondiente a la efectividad de TC, solo se trabaja con datos válidos emitidos por el radiólogo en los informes de la prueba, aplicando los criterios descritos en material y método. Es decir, solo cuando el radiólogo nos informa de la infiltración o no de una determinada estructura anatómica, si dicha estructura no fue valorada por el radiólogo, se considera esa información como pérdida. El motivo de trabajar con datos válidos fue doble: en primer lugar trabajamos con datos objetivos alejados del sesgo de una observación minuciosa por la realización de un estudio y en segundo lugar de esta manera estudiamos la efectividad real de la prueba pues fueron esos datos válidos sobre invasión cartilaginosa los empleados en su día para la elección del mejor tratamiento.

7.2.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

7.2.1.1. *Edad y Sexo*

El cáncer de laringe es de los tumores malignos más frecuente de cabeza y cuello. España es uno de los países con mayor incidencia del mundo^{9, 95, 96, 97, 98, 99, 112, 268}.

Es predominantemente un cáncer de hombres. Hasta tal punto que según el Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Sanidad y Consumo, llama la atención la alta incidencia y mortalidad observada para cáncer de laringe en varones en nuestro país, ocupando España el primer lugar de Europa^{97, 98}. La diferencia por

sexos (7:1) es la mayor para cualquier tipo de cáncer y localización (sin considerar los tumores propios de cada sexo) siendo un tumor raro en mujeres especialmente en países desarrollados como España^{9, 95, 96, 268}.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio pertenecen al sexo masculino (158) encontrándose únicamente tres mujeres en la muestra. La incidencia mayor en varones concuerda con los estudios epidemiológicos previos^{9, 95, 96, 113, 114, 268} excepto por la gran proporción de hombres frente mujeres (53:1).

En nuestra serie, la media de edad fue de 64 años (DS 10,43) siendo el caso más precoz de 34 años (cordectomía abierta). El paciente de mayor edad tenía 87 años (laringectomía total).

En el 95% de los casos aparece entre los 45 y 75 años, siendo infrecuente en varones menores de 40 años (5%), apreciando un incremento con la edad^{9, 113}.

7.2.1.2. Hábitos tóxicos

La etiología del cáncer de laringe es desconocida si bien en la literatura se relaciona con múltiples factores de riesgo y en especial con dos: el tabaco y el alcohol.

El **tabaquismo** se considera la principal causa prevenible de pérdida de salud y de muerte prematura en España, al igual que en los países de su entorno. El consumo de tabaco tiene una relación causa-efecto probada con múltiples patologías, fundamentalmente cáncer, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y digestivas. En relación con el cáncer, se ha demostrado la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, de cavidad bucal y faringe, laringe, esófago, vejiga, riñón y páncreas^{97, 115}.

El tabaco es el agente cancerígeno esencial ya que todos los datos epidemiológicos disponibles demuestran una fuerte asociación entre el hábito del tabaco y cáncer de laringe^{9, 95, 96, 101, 112, 113, 114, 117, 118, 119, 268}.

Al igual que el tabaco, el consumo continuado de **alcohol** está asociado con un aumento en el riesgo de padecer distintas enfermedades y específicamente algunos tumores, como el cáncer de hígado, páncreas, laringe, cavidad bucal, faringe y esófago. Un aspecto a tener en cuenta en los consumidores de **alcohol y de tabaco** es que la exposición a ambos agentes tiene un efecto sinérgico que aumenta el riesgo de forma exponencial para algunos tumores malignos, como son los de laringe, cavidad bucal, faringe y esófago ⁹⁷. El riesgo de desarrollar cáncer de laringe aumenta de forma significativa con el consumo de tabaco y alcohol. De tal manera que las poblaciones con mayor riesgo son aquellas donde ambos hábitos son comunes^{95, 96}.

En nuestra serie, el 91,3% de los pacientes son fumadores. La forma de consumo fue, casi exclusivamente, cigarrillos con una media de consumo de 30 cigarrillos al día (RIQ 20,00: 40,00) encontrando pacientes que solo fumaban 2 cigarrillos al día y otros que alcanzaban cifras de 40 cigarrillos al día.

Se ha demostrado repetidamente que el abuso del alcohol potencia el desarrollo de cáncer de laringe^{118, 119}. Su papel en la glotis y en la subglotis parece ser el de cocarcinógeno, potenciando la acción del tabaco, y actuando de forma más directa en los carcinomas de la epilaringe.

En nuestra muestra presentamos una alta tasa de pacientes consumidores de alcohol (63,4%) que podría haber determinado el elevado porcentaje (36%) de cánceres supraglóticos.

Son bien conocidos los efectos sinérgicos de la combinación del tabaco y el alcohol, 88 pacientes (54,7%) presentaban consumo de tabaco y elevado de alcohol. Solo 3 pacientes (1,9%) únicamente consumidores de alcohol (no tabaco) desarrollaron carcinoma de laringe y en los 3 casos estaba localizado en la supraglotis.

Con respecto a los 11 pacientes (6,8%) con carcinoma epidermoide de laringe que ni fumaban ni bebían, hemos de decir que, como se ha evidenciado en otros estudios¹²⁰, este tipo de pacientes son unos 10 años mayores que los bebedores y fumadores; no muestran tendencia por el sexo masculino; son predominantemente tumores glóticos y tienen una mejor supervivencia. Es muy probable que estos pacientes estuvieran sometidos a la acción de otros carcinógenos no recogidos en este estudio (sustancias de exposición laboral, radiación, infección por virus, reflujo gastroesofágico, factores dietéticos) y que tuvieran una determinada carga genética ya que solamente el 20-30% de las personas expuestas a hábitos tóxicos desarrollan un carcinoma¹¹⁴. La relevancia de todos estos factores, se pondría de manifiesto a través de estudios multivariados que no son objeto de este trabajo y que debieran hacerse en estudios posteriores.

7.2.2 CARACTERIZACIÓN DE LA INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA.

7.2.2.1 Distribución por cartílagos de la infiltración

La presencia de infiltración cartilaginosa resulta de gran importancia en el carcinoma epidermoide de laringe dado que condiciona la elección del tratamiento e influye sobre el pronóstico. De esta manera, resulta fundamental poder establecer en una población la incidencia y patrones de infiltración cartilaginosa así como sus posibles indicadores clinicopatológicos con el fin de lograr una correcta planificación terapéutica y conocer como su evolución clínica se ve afectada.

La incidencia de invasión cartilaginosa por el carcinoma epidermoide de laringe en nuestra serie, considerando todos los cartílagos de la laringe (tiroides, cricoides, aritenoides y epiglotis) es del 46% de todos los casos, siendo el cartílago más frecuentemente implicado el tiroideo (29,8%) concordando estos datos con los de otros autores^{4, 6, 17, 18, 27, 43, 47, 48, 49, 102, 104, 244}.

Sparano²⁶ en un estudio de 31 tumores glóticos mediante sección seriada de órgano completo encuentra un total de 14 infiltraciones de cartílago cricoides (45,16%). Incidencia mucho mayor que en nuestra serie (11,8%), aunque se trata de

un estudio sesgado puesto que sólo se consideran las extensiones subglóticas, típicas de este tipo de infiltración. Por otro lado, Thoeny²⁴⁴, encuentra en su serie un elevado índice de infiltración de cricoides (19%), tiroides (44%) y aritenoides (50%) comparado con nuestra serie, a pesar de la elevada cantidad de tumores avanzados que presentamos (T3+T4= 72,06%).

Buckley¹⁰⁴ analiza 80 tumores de laringe tratados mediante cirugías parciales y totales con el fin de predecir la extensión del tumor de laringe. En su serie, el cartílago más frecuentemente infiltrado fue el tiroides (23,8%) seguido del cricoides (11,25%). Estos resultados son similares a los nuestro (29,8% de infiltraciones de tiroides y 11,8% de cricoides) e igualmente, describe la infiltración del cricoides en combinación con otros cartílagos, siendo su afectación aislada excepcional.

La presencia de tumor en la comisura anterior (36 casos) determinó en nuestra serie una mayor predisposición a la infiltración del cartílago tiroides (77,8%) contrariamente a lo establecido por Kirchner¹²¹ que defiende que la presencia de tumor en esta zona no aumenta el riesgo de infiltración del cartílago. En este sentido, coincidimos con lo establecido por Martín¹ que dividía los tumores de comisura anterior en dos grupos: uno estrictamente glótico con movilidad cordal normal y otro de tumores infiltrantes muy agresivos localmente que se comportan como tumores “transglóticos anteriores” con especial tendencia a la infiltración cartilaginosa. La comisura anterior se comporta como una auténtica barrera pero, al mismo tiempo, la marcada proximidad con el cartílago hace que, una vez superada, el riesgo de infiltración cartilaginosa sea muy elevado.

Si bien la mayoría de los autores consultados no diferencian entre infiltración de cada cartílago por separado y generalmente consideran la infiltración en conjunto, nosotros sí. En estas condiciones, el cartílago tiroides continúa siendo el más frecuentemente implicado (15,4%) seguido de la epiglotis (13%). Sin embargo, como ya hemos señalado, es difícil determinar si la infiltración de este último cartílago se debe a una invasión franca o al paso del tumor a través de los pequeños orificios que lo perforan^{17, 93} (figura 6.2.3, pág. 78 y figura 6.2.4, pág. 79). Si bien Kirchner¹²¹ defiende que a pesar de los orificios, para que se dé la infiltración, el tumor debe haber superado primero el pericondrio. Presentamos un único caso y por tanto sin

relevancia estadística, de infiltración aislada del cartílago cricoides, tratándose del único caso de tumor subglótico puro de la serie.

La asociación de cartílagos infiltrados más frecuente es la de tiroides y cricoides (5,6%) seguida de la de tiroides, cricoides y aritenoides (5%), tratándose, en la mayoría de los casos, de tumores glotosubglóticos para la primera asociación y vestibuloglóticos para la segunda. Un único caso tenía afectados todos los cartílagos de la laringe (tiroides, cricoides, aritenoides y epiglotis), se trató de un tumor transglótico muy agresivo y con una pobre supervivencia.

a) Patrones de infiltración

Si pudiéramos sistematizar los diferentes grados de infiltración cartilaginosa, seríamos capaces de estudiar con mayor precisión la evolución de cada tipo de infiltración así como la efectividad de las diferentes pruebas diagnósticas.

Nakayama⁶ al estudiar 57 piezas de laringectomía buscando factores predictivos clinicopatológicos de afectación cartilaginosa divide los diferentes tipos de infiltración en: no invasión, invasión del pericondrio interno, invasión sin penetración e invasión completa. Si bien esta clasificación parece sensata, nos resulta incompleta ya que considera únicamente la invasión a través del cartílago sin tener en cuenta la infiltración del tumor en superficie o incluso en el espesor del cartílago. Si realizamos una combinación de los dos tipos de clasificación de infiltración (horizontal: atravesando el cartílago antero posteriormente y vertical: infiltración del cartílago en extensión creaneocaudal), podremos definir diferentes patrones de infiltración:

1.- Infiltración transcartilaginosa: incluye aquellos pacientes que tienen una infiltración perforante del cartílago superando el pericóndrio externo. Distinguimos tres grados (figura 5.4.2.2, pág. 56):

a. Infiltración transcartilaginosa focal: infiltración que atraviesa el cartílago ocupando un tercio de su extensión (figura 6.2.6, pág. 83).

- b. Infiltración transcartilaginosa extensa: en este caso la infiltración que atraviesa el cartílago ocupa dos tercios de la extensión del mismo (figura 6.2.7, pág. 84).
- c. Infiltración transcartilaginosa masiva: la infiltración atraviesa el cartílago y ocupa toda la extensión del cartílago (figura 6.2.8, pag 85).

2.- Infiltración cartilaginosa parcial: son aquellas infiltraciones en las que el tumor no logra atravesar completamente el cartílago. Estaría frenado en el espesor del mismo, sin atravesar el pericondrio externo y por tanto, sin lograr superar los límites de la laringe (imagen 5.4.2.3, pág. 57):

- d. Infiltración cartilaginosa parcial focal: infiltración del cartílago sin lograr atravesar lo que ocupa un tercio de su extensión (figura 6.2.9, pág. 86).
- e. Infiltración cartilaginosa parcial extensa: la infiltración del cartílago ocuparía dos tercios de su extensión (figura 6.2.10, pág. 87).
- f. Infiltración cartilaginosa parcial masiva: la masa tumoral ocupa prácticamente toda la extensión del cartílago pero no logra atravesarlo (figura 6.2.11, pág. 88).

3.- No infiltración cartilaginosa estando el tumor como mucho en contacto con el pericóndrio interno del cartílago (espacio paraglótico) (figura 6.2.12, pag 95).

En nuestro trabajo fuimos capaces de estudiar los patrones de extensión cartilaginosa en todos los cartílagos tiroides aunque en tres piezas, debido a deterioro durante el procesamiento, no fue posible estudiar con detalle el cartílago cricoides, por lo que se eliminaron en esta sección.

Resulta llamativo que en dos tercios (66,7%) de los pacientes que presentaban infiltración del tiroides, ésta era transcartilaginosa, por lo que podemos afirmar que cuando el cartílago tiroides está afectado, lo más probable es que se trate de una infiltración transcartilaginosa y por lo tanto que el tumor se haya hecho extralaríngeo ($P < 0,05$). Cuando la infiltración tiroidea no atraviesa el cartílago generalmente (27%) ésta afecta únicamente a un tercio de su extensión.

A diferencia de lo que sucede en el cartílago tiroides, cuando el cricoides está infiltrado en la mayoría de los casos la lesión es parcial (57,9%) y focal (52,6%) ($P < 0,05$).

Micheau⁴, Yeager^{60, 61} y Kirchner³ definen un típico modo de invasión del cartílago en el que el tumor una vez supera el pericondrio interno en un punto crece en el espesor del cartílago entre los dos pericondrios en apariencia intactos. Este crecimiento tumoral puede progresar hasta dar una imagen en estallido. En nuestra serie también pudimos apreciar ese mismo tipo de infiltración tumoral sin producirse la imagen en estallido descrita por Yeager y Micheau de tal manera que consideramos la infiltración cartilaginosa de difícil control ya que, ni el TC ni el aspecto macroscópico clínico durante la cirugía fueron capaces de indicar los límites precisos de la lesión pudiendo una pequeña afectación del cartílago esconder una amplia extensión en su espesor (figuras 6.3.1.5B, pág. 126; 6.2.8, pág. 85; 6.2.11, pag88).

b) Estadificación

Todos los sistemas de estadificación tumoral adjudican a la infiltración cartilaginosa un elevado estadio^{20, 21, 24, 122}. La clasificación TNM considera únicamente a los cartílagos tiroides y cricoides. La no detección de la invasión cartilaginosa supone entre el 40% y el 50% de los errores de estadificación tumoral^{6, 25}.

Para algunos autores, a parte de la infiltración cartilaginosa existen otras características tumorales definitorias en la evolución, como son la presencia de adenopatías, tumor extralaríngeo o metástasis. De tal manera que es más descriptivo y pronóstico el estadio del tumor que la T^{40, 123}. Sin embargo, el objeto de nuestro estudio es la infiltración del esqueleto laríngeo, que se ve reflejada en la T, por lo que fue la variable que con más atención consideramos dentro de la estadificación.

Empleamos en nuestro trabajo la clasificación TNM de 2002²⁴ en la que, entre otras diferencias con la previa, divide las infiltraciones cartilaginosas en dos grupos. Por un lado, en los tumores glóticos y supraglóticos, infiltraciones del cartílago tiroides menores (cara interna) considerados como T3 y las infiltraciones a través del cartílago tiroides haciéndose extralaríngeo siendo T4a. Por otro, si un tumor subglótico invade el cartílago tiroides o cricoides será considerado como T4a directamente. Durante nuestro trabajo, surgió la dificultad de cómo clasificar aquellos tumores glóticos o transglóticos que infiltran el cricoides sin hacerse extralaríngeo (7 casos, 4,3%) pues no se amoldan a ninguna de las situaciones descritas. Ante esta situación fueron estadiados como pT4.

El método de análisis anatomopatológico fue la Sección Seriada de Órgano Completo, obteniendo una descripción detallada de cada pieza tumoral, empleando la exactitud, fiabilidad y objetividad del TNM anatomopatológico (pTNM) y anulando los posibles errores de estadificación derivados del TNM clínico (cTNM). Así somos capaces de determinar con total veracidad la diferente infiltración cartilaginosa.

Es interesante comprobar en nuestra serie la elevada cantidad de tumores avanzados de laringe, hasta tal punto que el 72,86% de los pacientes considerados son pT3 o pT4. Al utilizar una clasificación pTNM (TNM anatomopatológica), por definición ninguna pT1 ó pT2 tendrá infiltración cartilaginosa.

De los pT3 presentaban infiltración del cartílago tiroides el 20% y del cricoides únicamente el 3,3%. Lógicamente, el porcentaje de infiltración cartilaginosa aumenta dentro de los pT4, hasta tal punto que dos de cada tres pacientes pT4 (65,5%) presentaban infiltración tiroidea y uno de cada tres (34,5%) del cricoides.

7.2.2.2 INDICADORES DE INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA

Existe evidencia científica de la efectividad de los diferentes tratamientos alternativos a la laringectomía total en el cáncer de laringe siempre y cuando la estrategia terapéutica haya sido correctamente formulada^{7, 15, 16, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36}. De esta manera, resulta fundamental que para conseguir los mejores resultados ante una lesión laríngea, seamos capaces de predecir su extensión y la probabilidad de invasión de los diferentes espacios laríngeos así como de la infiltración del esqueleto cartilaginoso laríngeo^{1, 2}.

La detección de la infiltración cartilaginosa clínicamente es difícil^{25, 19, 6} de ahí que muchos han sido los autores que han intentado encontrar indicadores clínico-patológicos de infiltración cartilaginosa. En esta cátedra, Poch² y Martín¹ señalan como indicadores predictivos de invasión cartilaginosa la localización transglótica, la fijación cordal, la invasión de la comisura anterior y la osificación cartilaginosa. Estos indicadores coinciden con los señalados por Nakayama⁶ que añade la presencia de un tumor de tamaño superior a 2 centímetros. Kirchner^{19, 121} señala como indicadores de infiltración cartilaginosa la fijación cordal, tumores transglóticos y extensión tumoral o inflamación subglótica igual o mayor de 1 centímetro. Siguiendo estas líneas de trabajo, hemos analizado la vigencia de los factores clásicamente considerados como predictores de infiltración cartilaginosa.

a) Localización Tumoral

La subdivisión de la laringe en diferentes partes es algo lógico tanto clínica como anatomopatológicamente. Por un lado cada una de ellas difiere en su función, aporte neurovascular y drenaje linfático, por otro lado el comportamiento de los tumores de cada una de ellas es igualmente diferente, variando las posibilidades de tratamiento, pronóstico y extensión de una manera significativa en función de la localización. Con respecto a esta última afirmación, la afectación de los diferentes cartílagos laríngeos está en clara relación con el origen del tumor.

Gallo¹⁷ analiza 32 tumores **glóticos y supraglóticos** (sin considerar otra localización), concluye que los tumores glóticos tienen mayor tendencia a la infiltración cartilaginosa. Gregor⁵⁰ estudia 158 piezas de laringectomía mediante sección seriada de órgano completo e igualmente afirma que la infiltración cartilaginosa se da más a nivel glótico y casi exclusivamente en cartílagos osificados o calcificados. Harrison⁴⁰ nos dice que, aparte de los tumores transglóticos, también podemos encontrar infiltración cartilaginosa en los tumores glóticos con extensión subglótica y en los supraglóticos muy voluminosos. Por otro lado, Kirchner^{3, 90, 124} afirma que los tumores supraglóticos no infiltran el cartílago y que si esto sucede el tumor no será supraglótico sino transglótico. El mismo autor¹²⁴ aprecia que los tumores glóticos (52) tienden a invadir el cartílago cuando existe extensión hacia el ventrículo laríngeo, fijación cordal o extensión subglótica mayor de un centímetro. En la misma serie, los tumores subglóticos (8) invaden el cartílago en el 50% de los casos (2 casos cartílago tiroides y 2 casos cartílago cricoides). En nuestra serie, la localización glótica supone un factor de riesgo estadísticamente significativo para la infiltración cartilaginosa ya que más de un tercio de estos tumores (35,4%) presentaban infiltración del cartílago tiroides y un 18,6% del cricoides. Encontramos siete tumores supraglóticos de gran tamaño (12%) con infiltración cartilaginosa, lo cual difiere de estudios previos de esta Cátedra en los que la infiltración del cartílago por los tumores supraglóticos fue menor^{1, 2}.

Buckley¹⁰⁴ analiza la localización tumoral con respecto a la infiltración del marco y los compartimentos laríngeos en 80 pacientes con cáncer epidermoide de laringe tratados mediante cirugías parciales y totales. Concluye que los tumores supraglóticos raramente infiltran el cartílago salvo cuando su origen sea la epiglotis infrahioidea que tienden a invadir el tiroides anterior o si el tumor se extiende hacia el seno piriforme o el ventrículo laríngeo. Los tumores glóticos infiltran con mayor frecuencia el cartílago tiroides, especialmente si se extienden hacia el ventrículo laríngeo o hacia la subglotis en cuyo caso suelen infiltrar el cricoides también. Si el tumor está confinado a la glotis y la movilidad laríngea es normal, el cartílago no se verá afectado.

Para Alvarez Vicent y Sacristan¹³⁰, el **tumor de comisura anterior** debería ser estadificado siempre como T4 o tener una clasificación independiente dada la virulencia de este tumor que infiltra el cartílago con suma facilidad. La presencia de tumor en la comisura anterior está relacionada con infiltración cartilaginosa en el 67% de los casos según Nakayama⁶. Esta susceptibilidad se debe fundamentalmente a 3 motivos: en primer lugar, el ligamento de la comisura anterior se inserta directamente en el cartílago, en segundo lugar, la comisura anterior es la estructura más próxima al cartílago y por último no hay pericondrio interno a su nivel. Sin embargo, para Kirchner¹⁹ esto no sucede si el tumor glótico que alcanza la comisura anterior está confinado a la glotis ya que según este autor la infiltración cartilaginosa solo sucede cuando el tumor glótico asciende desde la comisura anterior hacia el pie epiglótico o el tumor desciende desde el pie epiglótico hacia la cuerda vocal. En el presente estudio, en 36 casos, el tumor alcanzaba la comisura anterior. De estos 36, 28 es decir el 77,8%, presentaban infiltración cartilaginosa. En el caso de los tumores transglóticos (12), parece claro que el tumor muy evolucionado alcanza ambas estructuras. En el caso de los supraglóticos (3), el tumor desciende por el pie de la epiglotis hasta alcanzar la comisura anterior e infiltrar el cartílago. 12 de los 17 tumores glóticos (70,6%) que infiltran el cartílago, presentaron afectación de la comisura anterior. Siendo estos resultados estadísticamente significativos, podemos afirmar que en nuestra serie la presencia de tumor infiltrando la comisura anterior es un indicador predictivo de infiltración cartilaginosa.

Para Fagan²², Nakayama⁶ y Carter^{48, 49, 230} son los tumores **transglóticos** los que con mayor probabilidad infiltran los cartílagos laríngeos ya que en estos tumores, la lesión se extiende amplia y profundamente en el espesor del espacio paraglótico, entrando en íntimo contacto con el cartílago tiroides. Según Kirchner^{3, 90, 125, 126, 129} entre el 50% y el 80% de los tumores de esta localización presentan infiltración cartilaginosa que, generalmente, se da en el tercio inferior del cartílago tiroides. Harrison⁴⁰, tras analizar 145 piezas de laringectomía total, encuentra una incidencia de infiltración cartilaginosa del 75% en los tumores transglóticos. Para Buckley¹⁰⁴ los tumores que infiltran el cricoides con los transglóticos y los glóticos

con extensión subglótica y generalmente presentan una infiltración combinada con tiroides y aritenoides. El 51,4% de los tumores transglóticos de nuestra serie infiltraban el cartílago tiroides y el 21,6% el cricoides. Parece claro que los tumores transglóticos no solo tienen una elevada probabilidad de infiltración del cartílago, sino que junto con los glóticos, la mayoría de dichas infiltraciones se debe a tumores en esta localización de una manera estadísticamente significativa.

Yeager y Archer⁶⁰ defienden que los tumores de **seno piriforme** invaden el borde posterior del cartílago cricoides. Buckley¹⁰⁴ observa que estos tumores tienden a infiltrar el tercio posterior del cartílago tiroides, especialmente si el tumor alcanza el vértice del seno. En los trabajos de Kirchner^{95, 124}, entre el 43% y el 45% de los tumores de seno piriforme presentaban infiltración cartilaginosa, siendo el cartílago más frecuentemente infiltrado el tiroides (91%) seguido del cricoides (9%). En estos casos, los tumores a la exploración son voluminosos y presentan invasión de la pared lateral y del ápex del seno piriforme. En las lesiones de esta localización a la exploración rara vez la superficie de la lesión refleja su extensión. En los casos de tumores de seno piriforme de gran tamaño, el autor afirma que se comportan de igual manera que los tumores transglóticos pues crecen medial y anteriormente hacia la supraglotis y desde ahí hacia el espacio preepiglótico, desplazando y fijando la pared lateral laríngea. Los tumores de seno piriforme de nuestra serie presentaban tendencia a la infiltración hasta tal punto de que más de 1 de cada 4 pacientes con tumor de seno piriforme presentaba infiltración del cartílago. Si bien esta proporción es menor que la de la bibliografía revisada, no deja de ser importante.

Aunque, como hemos comprobado, la asociación entre infiltración cartilaginosa y localización tumoral parece clara, existen algunos estudios que no encuentran relación estadísticamente significativa entre ambas¹⁰².

b) Movilidad laríngea

En la Tesis Doctoral de Martín¹ se demostró, de manera estadísticamente significativa, que el 91% de los pacientes con fijación cordal o disminución significativa de la movilidad laríngea, presentaban infiltración cartilaginosa. En este trabajo se comprobó que los tumores de seno piriforme con movilidad laríngea deficiente, se extendían submucosamente por el espacio paraglótico estando, por tanto, en íntimo contacto con el cartílago y pudiendo fácilmente infiltrarlo. En los endolaríngeos, sucede por invasión del músculo vocal asociándose otros mecanismos (invasión de aritenoides, articulación cricoaritenoides, músculo cricoaritenoides y músculo cricotiroides).

Kirchner^{3, 124, 127, 128} explica la infiltración del cartílago porque la fijación cordal, en la mayoría de los casos, indica infiltración o destrucción del músculo tiroaritenoides con invasión del espacio paraglótico entrando en íntimo contacto con el pericondrio interno del cartílago tiroides y favoreciendo su infiltración. Otros mecanismos de fijación podrían ser invasión de la superficie de la cuerda vocal hasta el cartílago tiroides; extensión subglótica de 0,5 centímetros (posterior) o 1centímetro (anterior) o consecuencia de la fibrosis del tumor residual tras un tratamiento radioterápico. Para este autor, ante un tumor supraglótico con alteración de la movilidad cordal debemos clasificarlo como transglótico, de los que entre el 50% y el 80%, presentan infiltración del cartílago. Olofsson¹³¹ coincide con estos mecanismos de fijación cordal y en su trabajo presenta un 71,4% de infiltración cartilaginosa en fijaciones cordales, de los que el 80% atraviesan el cartílago haciéndose extralaríngeos.

Para Harrison⁴⁰, la fijación cordal es sinónimo de infiltración del músculo tiroaritenoides con infiltración probable de la articulación cricoaritenoides y del espacio paraglótico con una elevada probabilidad de infiltración cartilaginosa y extensión extralaríngea a través de la membrana cricotiroides. Por otro lado Kocatürk¹³² presenta una serie de casos con infiltración del músculo tiroaritenoides sin presentar disminución de la movilidad cordal, si bien todos los tumores de su serie son pT2 y pT1.

Sparano²⁶ defiende que la fijación cordal en tumores glóticos con extensión subglótica es un indicador en el estudio univariante y multivariante de infiltración del cartílago cricoides. Igualmente Buckley¹⁰⁴ encuentra asociación entre la movilidad cordal y la infiltración del marco laríngeo. En un trabajo de Deleyiannis y Piccirillo⁴³, la ausencia de movilidad cordal tenía un valor predictivo de infiltración cartilaginosa de entre el 47% y el 100% dependiendo de si dicha fijación era ipsilateral o contralateral. El riesgo de infiltración del cartílago tiroides es del 54% según Nakayama⁶ ante la presencia de fijación glótica. En cualquier caso, para estos autores, la disminución de la movilidad laríngea en un tumor glótico compromete el pronóstico. Hirano¹³⁴ nos describe otro mecanismo de fijación cordal en los tumores supraglóticos, mediante la infiltración del cartílago aritenoides.

En nuestra serie, el 56,3% de los pacientes que presentaban una movilidad laríngea alterada presentaron infiltración del cartílago tiroides ($p < 0,005$), de acuerdo con la tendencia señalada en la literatura. En el cartílago cricoides, sin alcanzar valores estadísticamente significativos, el 26% de las alteraciones de la movilidad laríngea presentaban infiltración del mismo. En conclusión la fijación cordal o una movilidad laríngea disminuida será predictor de infiltración cartilaginosa.

c) Osificación Cartilaginosa

La osificación y la calcificación de los cartílagos laríngeos y su influencia en la extensión del cáncer de laringe han sido ampliamente estudiados desde hace años^{80, 81}.

Mupparapu⁷⁶, en un trabajo realizado en la Universidad de Pennsylvania, estudia la osificación de los cartílagos laríngeos mediante radiografías cervical lateral y comprueba como, a medida que aumenta la edad, aumenta igualmente la osificación cartilaginosa. Estando en varones osificados el tiroides en el 95% de los pacientes y el cricoides en el 67% a partir de la quinta década de vida y descendiendo este porcentaje de osificación al 75% y 45% respectivamente en la cuarta década.

Dyess¹⁸ estudiando piezas de laringectomía siguiendo el método de Sección Seriada de Órgano Completo de Tucker¹⁰⁵, describe que todas las piezas consideradas presentaban diferentes grados de osificación en tiroides y cricoides, siendo frecuente encontrar médula hematopoyética en el espesor cartilaginoso. El carcinoma epidermoide laríngeo invade preferentemente cartílagos osificados. Esta susceptibilidad ha sido atribuida a diferentes factores comentados en la introducción. De esta manera, al aumentar el grado de osificación cartilaginosa con la edad, el grado de infiltración cartilaginosa depende de ésta⁸. Teniendo en cuenta la edad media de nuestra serie (64 años) hemos de asumir un alto índice de calcificación y osificación cartilaginosa. En nuestra serie, sin establecer ningún tipo de estratificación por edad, el 92,4% de las piezas quirúrgicas presentaban diferentes grados de osificación y calcificación, estando dentro de los rangos publicados por otros autores.

Carter y Taner⁴⁹ estudian 34 piezas de laringectomía, en las que todas presentaban **osificación-calcificación cartilaginosa** mientras que el 50% presentaba infiltración cartilaginosa. Para Nakayama⁶ la presencia de osificación cartilaginosa es el factor predictivo de infiltración cartilaginosa más potente por detrás de la localización transglótica. En la serie que presentamos, el 91,67% de las laringes con infiltración cartilaginosa presentaron osificación del mismo, siendo en el 77,08% de los casos osificación moderada/severa. Con respecto al cricoides, igualmente el 89,47% de los infiltrados presentaba osificación cartilaginosa, siendo en la mayoría de los casos moderada/severa (68,42%).

Sin embargo, aunque la presencia de osificación cartilaginosa predispone a la invasión tumoral, esto no quiere decir que el **cartílago no calcificado y/o no osificado** esté libre de invasión. Así Gallo¹⁷, nos presenta una serie en la que el 30% de los pacientes con infiltración del esqueleto laríngeo presentaban infiltración del cartílago no osificado y 30% invasión del cartílago próximo al hueso metaplásico mientras que solo un 30% presentaban infiltración limitada al cartílago osificado. Igualmente Carter y Taner⁴⁹ observan presencia tumoral en el cartílago no osificado en 4 de los 17 pacientes con infiltración tumoral del cartílago. Yeager y Archer⁶⁰ defienden que aunque la invasión del cartílago suceda más frecuentemente en zonas de osificación, esto puede ser un hallazgo casual y no depender de la mayor o

menor resistencia del cartílago a la invasión. Para estos autores, la principal barrera a la infiltración es el pericondrio, una vez ésta es superada por el tumor cualquiera que sea el tejido subyacente (hueso o cartílago), se verá afectado. Micheau⁴ estudia 120 piezas de laringectomía de las que 112 (93%) presentan osificación total o parcial. 70 pacientes (58%) presentaron infiltración del cartílago de los que en 66 (94%) sucede en tejido osificado y en 4 de los 70 (6%) en cartílago no osificado. En nuestros pacientes, sólo 4 (8,33%) pacientes presentaron invasión en áreas de cartílago no osificado, siendo el tiroides el cartílago afectado en los 4 casos y en 2 de ellos, cricoides y tiroides conjuntamente. Sin embargo, a pesar de todos los datos que apoyan la relación entre osificación e infiltración cartilaginosa, puede que dicha relación se deba en parte a la presencia de diversos factores de confusión que se pondría de manifiesto a través de estudios multivariados que no son objeto de este trabajo y que podrán hacerse en estudios posteriores.

d) Espesor tumoral

El tamaño tumoral ha sido ampliamente estudiado como factor pronóstico hasta tal punto que la extensión tumoral es citada como el factor pronóstico aislado más importante¹³⁸, sin embargo pocos son los estudios que ponen en relación el espesor tumoral y la presencia de infiltración cartilaginosa.

Nakayama⁶ define el tamaño tumoral superior a dos centímetros como un indicador de un riesgo del 66% de infiltración cartilaginosa. Para Gallo¹⁷ la medida de referencia como indicador de infiltración cartilaginosa son aquellos tumores mayores de tres centímetros. Yilmaz¹³⁹ establece una relación estadísticamente significativa entre la invasión cartilaginosa y espesor tumoral de 0,97centímetros.

En nuestra serie, a medida que aumenta el espesor del tumor, aumenta el porcentaje de infiltración cartilaginosa tanto tiroidea como cricoidea. De esta manera, cuando el tumor es $\geq 0,9$ cm, el 40% de los pacientes presentará infiltración del cartílago tiroides ($p < 0,01$) y 15,5% del cricoides ($p = 0,9$). Por lo que un espesor tumoral mayor o igual a 0,9cm es predictor de infiltración del cartílago tiroides.

e) Caracterización Radiológica de la Invasión Cartilaginosa

La TC se utiliza en la evaluación de las neoplasias de cabeza y cuello desde los años 70^{59, 60, 69, 140}. Es de gran ayuda a la hora de valorar la presencia de infiltración cartilaginosa y, por lo tanto, determinar la estadificación y la mejor opción terapéutica. Sin embargo no deja de ser una prueba con limitaciones^{14, 53, 59, 62}.

Uno de los principales inconvenientes a la hora de valorar el cartílago es la presencia de osificación, ya que, por un lado, genera asimetría entre un lado y otro del cartílago y por otro, el tumor puede tener exactamente la misma apariencia que el cartílago no osificado³⁰. Otra dificultad para establecer radiológicamente la infiltración cartilaginosa son las lesiones precoces de pequeño tamaño⁵³.

Dada la dificultad para establecer radiológicamente la infiltración cartilaginosa, se han buscado diferentes signos que ayuden en el diagnóstico de la misma. Así, la presencia de tumor a ambos lados del cartílago y la lisis cartilaginosa aplicada a todos los cartílagos son aceptados como signos reales de invasión^{14, 30, 31, 36, 55, 56, 70, 71, 141}. Sin embargo, esta situación se presenta en estadios muy avanzados por lo que se han aplicado otros signos adicionales.

La presencia de esclerosis de los cartílagos, especialmente cricoides y aritenoides aumenta la sensibilidad si bien disminuye la especificidad^{36, 55, 56, 65}. Este signo debe emplearse como complementario a otros ya que por sí solo carece de utilidad¹⁴⁶. En un trabajo de esta Cátedra¹⁴, al considerar la esclerosis asimétrica del cartílago como signo complementario a la erosión cartilaginosa y tumor extralaríngeo, la sensibilidad aumenta de un 41% a un 59% y la especificidad se mantuvo en el 84% con una precisión de test del 84%. Por otro lado Muñoz⁶³ y Agada¹⁴⁷ describen la esclerosis cartilaginosa como un signo que favorece la sobre-estadificación ya que a menudo se deben a inflamación y no a neoplasia. De hecho, cuando Agada lo suprime, las estadificaciones correctas pasan de un 45% al 71%.

Otros criterios, como la presencia de tumor adyacente al cartílago, contorno serpinginoso y la obliteración de grasa medular, resultaron de alta especificidad pero de baja sensibilidad, y serían útiles empleados como complementarios de los

criterios ciertos de invasión, llegando a alcanzar una sensibilidad del 91% y especificidad del 79%^{36, 55, 56 36, 141}. Para Murakami¹⁵, la presencia de tumor adyacente al cartílago mediante TC es un signo de invasión paraglótica y convierte al tumor en un T3 inmediatamente dado el alto riesgo.

La búsqueda de signos de infiltración del cartílago ha llegado a especializarse en zonas concretas de la laringe de elevado riesgo como es la comisura anterior. En esta línea se ha descrito el signo de “gruesa afectación radiológica de infiltración de la comisura” (GRACI) que consiste en la detección de un engrosamiento de la comisura anterior de 1mm en planos coronales o a la presencia en planos sagitales de tumor en espacio preepiglótico, anterior al cartílago tiroides o inferior al cricoides. Con este signo el autor logra una precisión diagnóstica en la comisura anterior del 96%¹⁴⁸.

Los resultados obtenidos con el TC varían ampliamente según la publicación con una sensibilidad entre el 46 y el 100% y una especificidad entre el 70 y el 94%^{14, 36, 52, 54, 55, 57, 58, 66, 116, 149}. En nuestro trabajo, los datos concuerdan con la bibliografía. Así la mayor sensibilidad se consigue con el cartílago tiroides (64,5%) disminuyendo ésta dramáticamente cuando consideramos micro-infiltraciones (I parcial focal: 25%) así como valor predictivo positivo (6,9%).

Coincidimos al afirmar que el TC no es de mucha utilidad para detectar infiltraciones pequeñas del cartílago tiroides. Si bien es eficaz para descartarlas con un valor predictivo negativo del 90% a pesar de su menor especificidad (68%). En las micro-infiltraciones del cricoides, la sensibilidad no es tan baja como en el tiroides (I. parcial focal 57%) esto se debe a que cuando el tumor infiltra el cricoides en nuestra serie, es un tumor voluminoso que ya ha infiltrado el tiroides facilitando el diagnóstico radiológico. La especificidad obtenida para el cartílago tiroides es elevada (85,5%) siendo aun mayor para el cricoides (90%) por lo que la prueba demuestra ser efectiva para descartar la afectación de dichos cartílagos.

Los datos obtenidos para el cartílago aritenoides son poco válidos excepto para el valor predictivo negativo siendo el mayor de todas las variables consideradas (95%).

f) Adenopatías cervicales metastásicas

La presencia de adenopatías metastásicas ha sido clásicamente considerada como uno de los mayores indicadores de riesgo y uno de los factores pronósticos fundamentales^{1, 2, 99, 113, 206, 208, 223, 224}.

Existen diversas causas que justifican el error a la hora de establecer el estado de los ganglios linfáticos cervicales. Por un lado el tamaño de los ganglios normales se encuentra entre 0,1 y 3cm¹⁵³, por otro, una lesión adenopática para ser palpable debe tener un diámetro mínimo de 0,5 cm si es superficial y 1 cm si es profunda¹⁵⁴. A esto le añadimos que la precisión de las técnicas de imagen (TC y RM), a pesar de los modernos avances, aún dista de la ofrecida por los estudios anatomopatológicos, por lo que es lógico que continuemos buscando predictores de la afectación ganglionar.

Tantawy¹⁰² encuentra una débil asociación entre invasión cartilaginosa y la presencia de adenopatías positivas. Según Yilmaz²³ la presencia de infiltración cartilaginosa, independientemente del cartílago afectado, está fuertemente relacionada estadísticamente con la presencia de adenopatías cervicales, si y solo si la localización del tumor es supraglótica, ya que esta asociación desaparece al considerar otras localizaciones. Sin embargo Yilmaz²³ propone la realización de vaciamientos cervicales profilácticos en pacientes con invasión cartilaginosa, dado el alto valor pronóstico de la presencia de adenopatías.

Nosotros apreciamos que ante la presencia de invasión del cartílago tiroides, la incidencia de metástasis unilaterales es elevada (41,18%) y junto con las adenopatías bilaterales (14,71%), suponen un 56% de metástasis ganglionares. En los casos en los que se encontró infiltración cricoidea, la presencia de adenopatías metastásicas fue del 67%. Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos, la relación entre cartílago infiltrado y metástasis ganglionares resulta evidente y podría ayudarnos a determinar un tratamiento cervical complementario.

7.2.3 DE LA INFILTRACIÓN CARTILAGINOSA Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Todos los sistemas de estadificación tumoral reconocen, ya sea directa o indirectamente, el mal pronóstico que supone la infiltración del cartílago en el cáncer de laringe adjudicándole un alto estadiaje “T”²⁴. Sin embargo, en la evolución clínica de un paciente con carcinoma epidermoide de laringe, influyen múltiples factores que es preciso estudiar para poder extraer, mediante análisis estadístico, cual es el papel real de la invasión del esqueleto laríngeo en la supervivencia^{40, 42, 123}. Por ello, en este tratado hemos estudiado diversos factores considerados clásicamente como pronósticos tales como:

- Localización tumoral.
- Extensión TNM.
- Espesor tumoral.
- Grado de diferenciación tumoral.
- Bordes de resección.
- Adenopatías.

Únicamente estudiando aquellos pacientes con seguimiento a largo plazo cuyos tumores hayan sido estudiados mediante Sección Seriada de Órgano Completo y mediante análisis estadístico univariado y multivariado, podremos determinar con perspectiva la influencia de la infiltración cartilaginosa en sus diferentes variantes en la mortalidad global, mortalidad específica por cáncer de laringe y en la recidiva y persistencia tumoral.

7.2.3.1 Otros factores pronósticos

Cometeríamos un error si, en un estudio sobre supervivencia en el cáncer de laringe, únicamente considerásemos la infiltración cartilaginosa ya que la evolución depende de la influencia de múltiples factores dependientes tanto del tumor como de la situación de cada paciente y que pueden ser ignorados.

a) Localización tumoral

Es interesante comprobar que la localización del cáncer de laringe varía en función de cada país. En España presenta la incidencia más elevada de cáncer supraglótico mientras que Italia presenta la incidencia más elevada de carcinoma glótico. Generalmente, el cáncer glótico es la localización más frecuente de tumores malignos primarios de laringe, son los diferentes estilos de vida, hábitos y factores ambientales de cada nación, los probables responsables de las variaciones de incidencia⁹⁹.

A pesar de que recientes publicaciones en nuestro país^{1, 155, 156} defienden una inversión en la mayor proporción de tumores supraglóticos frente a glóticos desde 1990; en nuestra serie, siguen predominando los tumores supraglóticos (36%) frente a los glóticos (29,2%).

Encontramos 37 pacientes con tumores transglóticos sin establecer si estos fueron transglóticos primarios (surgidos de la mucosa del fondo del ventrículo) o transglóticos secundarios (tumores glóticos o supraglóticos que al crecer se transforman en transglóticos) ya que estos últimos, adquieren las características propias de los transglóticos primarios^{1, 2}. Sin embargo, en nuestra serie el porcentaje es mayor (23%) que en publicaciones a nivel nacional donde su incidencia es del 8% de los tumores de la laringe¹¹⁴, pero concuerda con trabajos previos desarrollados por Martín en 1999 en el mismo área de salud de nuestro estudio con un 20% de incidencia¹.

El porcentaje (11,2%) de tumores de seno piriforme concuerda con el de publicaciones previas de esta Cátedra^{1, 14, 157}. Estos tumores fueron los de peor pronóstico tanto dentro de la supervivencia global como dentro de la supervivencia específica por cáncer de laringe. En esta última parte del estudio, los tumores glóticos fueron los de mejor pronóstico, de tal manera que el 83% de los pacientes estaba vivo a los 5 años tras la cirugía, mientras que sólo el 18% de los tumores de seno piriforme seguían vivos ($p<0,001$). En otras palabras, el riesgo de fallecer por cáncer de laringe fue 7,7 veces mayor en los tumores de seno piriforme que en los glóticos (HR 7,7; RIQ 95% 3-20; $p<0,001$). Igualmente, los tumores de seno piriforme son los que tienen más número de recidivas (70% a los 3 años y 80% a los 5 años, $p<0,001$), siendo el riesgo de sufrirlas 6 veces mayor que en los tumores glóticos (HR 6,1; RIQ 95% 2,6-14,6; $p<0,001$).

Resulta llamativo que los tumores supraglóticos tengan peor supervivencia por cáncer de laringe (61% a los 3 años y 56% a los 5) que los tumores transglóticos en los que el porcentaje de supervivencia se mantiene a los 3 y 5 años (65%) ($p<0,001$). Sin embargo la probabilidad de recidiva es igual en tumores supraglóticos (HR: 2,1; RIQ 95% 1-4,5; $p=0,05$) que transglóticos (HR: 2,1; RIQ 95% 0,9-5,1; $p=0,08$) sin significación estadística.

La incidencia de tumores subglóticos (0,6%) se corresponde con la baja presencia de los mismos a lo largo de todas las publicaciones consideradas^{1, 14, 99, 112, 113, 114, 157}.

b) Extensión tumoral. TNM

La clasificación TNM es un sistema de estadificación universalmente extendido, es barato, simple, objetivo y lleva varias décadas siendo empleado. El objetivo de esta clasificación iniciada por Pierre Denoix en los años cuarenta es clasificar de forma sencilla, homogénea y reproducible la extensión de cada proceso cancerígeno con el fin de poder comparar los resultados oncológicos de los diferentes centros¹⁵⁸. No fue creada para establecer tratamientos de elección ni para determinar el pronóstico de un proceso maligno, si bien ha demostrado su utilidad

como tal¹⁵⁹. Otros puntos débiles de la clasificación es que no considera el volumen tumoral, tiene aspectos muy ambiguos y muy subjetivos y no tiene en cuenta el estado general del paciente. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, es el mejor sistema disponible y el más empleado.

En función del momento en que se establece la clasificación de una lesión, tenemos diferentes TNM: TNM clínico (cTNM); TNM a la exploración quirúrgica (sTNM); TNM anatomopatológico (pTNM); TNM de las recidivas (rTNM) y TNM tras la autopsia (aTNM).

La cTNM es la más frecuentemente empleada y sobre la que se basan la mayoría de las publicaciones sin embargo, se ha demostrado que un cierto porcentaje de cánceres de laringe están mal catalogados a pesar de las exploraciones endoscópicas y estudios de imagen^{1, 2, 6, 14, 25, 158}.

La pTNM es más exacta, fiable, objetiva y menos susceptible de variación tanto macroscópica como microscópicamente de la extensión del tumor^{1, 25, 90, 107, 160, 161}. Ya desde la primera clasificación TNM se recomienda la pTNM como estadificación final de las neoplasias. Esto, junto con el objetivo final del estudio que presentamos (invasión cartilaginosa en el cáncer de laringe) y el método histológico (Whole Organ Serial Section) que nos permite un estudio minucioso de la pieza tumoral, nos llevó a utilizar la clasificación pTNM.

Los mayores inconvenientes de este planteamiento derivan de la imposibilidad de comparar equitativamente nuestros resultados con aquellos estudios que no empleen la misma clasificación (pTNM) (estudios de preservación de órgano) y del estudio de metástasis ganglionar.

Tenemos que destacar el elevado porcentaje de tumores avanzados de laringe (pT3-pT4) de nuestra serie: 72,86%. Siendo mayor el número de pT3 (37,89%) que el de pT4 (34,17%).

En los estudios sobre supervivencia, en la mortalidad global a medida que aumenta el pT aumenta el riesgo de fallecer por cualquier causa, de tal manera que al considerar los estadios avanzados (pT3 y pT4), que son los que engloban a las infiltraciones de laringe, el riesgo de fallecer a los 5 años se multiplica por 2 (HR: 2,2; RIQ 95% 1,3-3,6; $p < 0,001$).

Resulta llamativo, considerando la mortalidad específica por cáncer de laringe, el enorme detrimento en la esperanza de vida de los pacientes a medida que aumenta la pT. De esta manera, considerando los pT1 con el mejor pronóstico, la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe de los pacientes con un tumor pT4 es 12 veces mayor (HR: 12,8; RIQ 95% 1,7-94,1; $p < 0,012$). Mientras que el 92 % de los pacientes pT1 está vivo a los 5 años, sólo el 41% de los pT4 lo está, alcanzando este porcentaje en los tres primeros años post-tratamiento ($p < 0,001$).

Al igual que sucedía con la supervivencia específica por cáncer de laringe, los pacientes con pT4 tienen casi 13 veces más riesgo de sufrir recidiva tumoral que los pT1 (HR: 12,8; RIQ 95% 1,7-94,1; $p < 0,05$).

En el estudio de metástasis ganglionares, 41 pacientes no recibieron ningún tipo de vaciamiento y dentro de los vaciamientos ganglionares, la mayoría de los pacientes fueron estadificados como N2 sin tener en cuenta las diferentes subdivisiones.

La incidencia de metástasis a distancia en nuestra serie fue de 1,9% (3) siendo de forma única pulmonar. Estos 3 pacientes presentaron asociación de afectación ganglionar y metástasis a distancia cumpliéndose la asociación descrita por León¹⁶² de que la afectación ganglionar, ruptura capsular y más de tres ganglios afectados se relacionan con un mayor riesgo de metástasis a distancia.

c) Espesor Tumoral

El espesor tumoral es un indicador de agresividad, pues los tumores con crecimiento en profundidad son potencialmente peores que aquellas lesiones con crecimiento en superficie. Esto es debido a que, por un lado, las neoplasias que crecen en profundidad son difíciles de erradicar pues han superado las resistencias que ofrecen las barreras del organismo, mientras que esas barreras no existen para el crecimiento en superficie^{139, 163}. Por otro lado, cuando el tumor se extiende en profundidad es cuando va a invadir vasos linfáticos y nervios iniciando su diseminación¹⁶⁴.

La importancia del espesor tumoral como factor pronóstico ha sido estudiada y demostrada para diferentes tumores como el melanoma cutáneo^{164, 165, 166} y el carcinoma de cérvix¹⁶⁷ entre otros.

El empleo del espesor tumoral como factor pronóstico para los tumores de cabeza y cuello es relativamente nuevo aunque ha sido demostrada su utilidad por diferentes autores en diferentes localizaciones como el labio^{168, 169}, la lengua y el suelo de boca^{133, 170, 171}, la cavidad oral y la orofaringe¹⁶³ y el paladar blando¹⁷².

En la laringe, Barona de Guzman et al¹⁷³, estudiando 51 tumores supraglóticos, encontraron relación entre pronóstico y el nivel de invasión laríngea (carcinoma in situ, nivel glandular, nivel muscular, nivel cartilaginoso). Estos niveles de infiltración y la afectación de márgenes de resección por el tumor fueron los parámetros histológicos más relevantes para el pronóstico, superando el valor del TNM. Igualmente, Norris¹⁷⁴ defiende que la invasión en profundidad se correlaciona mejor con la evolución clínica que el estadio T.

Yilmaz²³ valora la influencia pronóstica de la invasión en profundidad sobre la presencia de adenopatías, tiempo libre de enfermedad y recurrencia. Así, el espesor tumoral medio para N- y N+ fue de 0,64cm y 0,9cm respectivamente, encontrando una elevada proporción de adenopatías positivas a partir de los 0,33cm de espesor. Este punto de inflexión para tumores de suelo de boca y lengua se ha situado entre 0,2 y 0,4cm^{133, 170, 171}. El espesor tumoral en nuestra serie determina un mayor riesgo

de fallecer, en el análisis univariado por cáncer de laringe siendo del doble (HR2 RIQ 1,1 – 3,7 $p = 0,01$) para aquellos tumores $> 0,9\text{cm}$. Se aprecia que en el momento de fin del estudio sobrevivían el 72% de los pacientes con tumor $< 0,9\text{cm}$ frente al 50% de supervivencia en tumores $> 0,9\text{cm}$.

Con respecto a la recurrencia, Yilmaz²³ aprecia que los tumores que presentan recurrencia tenían un espesor tumoral medio de 0,83cm, sin ser estadísticamente significativo y concluyendo que la recurrencia es un resultado multifactorial. En trabajos de esta cátedra^{1, 2} se comprueba como el mayor riesgo de metástasis se produce en tumores mayores de 0,5cm y se encuentra relación con la recidiva tumoral cuando el espesor del tumor sobrepasa los 0,8cm.

En nuestro trabajo, comprobaremos que aquellos pacientes con espesor tumoral mayor o igual a 0,9cm presentan un mayor índice de recidiva tumoral llegando a ser casi del doble (HR: 1,8; RIQ 1,0 – 3,1; $p = 0,05$) siendo estas diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariado.

Vermund¹⁷⁵ relaciona el espesor tumoral con la aparición de recidivas estudiando 118 pacientes mediante sección seriada de órgano completo. A medida que el espesor tumoral es mayor, dividiéndolo en tres categorías ($< 0,5\text{cm}$, 0,5-0,9cm, $> 0,9\text{cm}$), el porcentaje de pacientes libres de enfermedad disminuye de 73% a 54% hasta 36%.

En una reciente publicación, Yilmaz¹³⁹ estudia la relación entre el espesor tumoral y diferentes variables anatomopatológicas entre las que se encuentra la invasión cartilaginosa, de esta manera demuestra una relación estadísticamente significativa entre la infiltración cartilaginosa y un espesor tumoral de 0,97cm.

Álvarez Vicent y Martínez Tello¹⁷⁷ comprueban la utilidad en cáncer glótico de la clasificación propuesta por O. Kleinsasser¹⁷⁸ que dividía el grado de infiltración en 5 grupos: Cáncer in situ (hasta membrana basal), $< 0,3\text{cm}$; entre 0,3 y 0,6cm; $> 0,6\text{cm}$ distinguiendo entre intralaríngeos y extralaríngeos. Señalando que el método de Kleinsasser da una información más precisa sobre la extensión del tumor que el

de la UICC si bien no parece mejorar la correlación con la supervivencia frente a la TNM clásica en los tumores considerados exclusivamente glóticos (T1, T2, T3).

Aunque la descripción en superficie del tumor (2 dimensiones) ha demostrado su utilidad^{180, 181} todo parece indicar que definir el tamaño tumoral en función de su superficie puede ser adecuado en tumores grandes o pequeños (T4 y T1) pero resulta claramente insuficiente para discriminar tumores de tamaño intermedio (T2 y T3)^{1, 2}. A pesar de todos los trabajos que demuestran la utilidad del espesor del tumor laríngeo, la última clasificación TNM²⁴ continua sin incluir la invasión en profundidad pero la TNM clásica hace referencia indirecta a la invasión en profundidad al relacionar el T con la movilidad cordal.

Si bien el conocimiento del espesor tumoral mediante sección seriada de órgano completo como factor pronóstico es útil, no sucede lo mismo como criterio para planificar la cirugía e indicar vaciamientos ganglionares profilácticos pues como han señalado diversos autores^{23, 139, 182} la información llega obviamente tarde. Para solventar esta dificultad se ha propuesto el estudio del espesor tumoral intraoperatoriamente mediante sección de la pieza congelada (Frozen Section), demostrando una excelente correlación con el estudio anatomopatológico habitual¹⁸². Igualmente, la determinación del espesor tumoral mediante TC, RM, ultrasonografía o biopsia necesitan ser investigados, pero la tendencia en los estudios de pruebas de imagen es considerar el volumen tumoral más que el espesor^{183, 184, 185}.

d) Grado de diferenciación

El grado de diferenciación ha demostrado ser influencia pronóstica en determinados tumores de cabeza y cuello¹⁸⁶. La determinación del grado de diferenciación tumoral se suele establecer en función de la impresión del patólogo^{175, 176} aunque también existen clasificaciones cuantitativas¹⁸⁷ difíciles de llevar a la práctica clínica diaria². En general, se utiliza la clasificación en tres grados de diferenciación de la OMS:

- Grado I o bien diferenciado: numerosas perlas córneas, presencia de queratinización celular individual con puentes intercelulares, menos de dos mitosis por campo, escasas mitosis atípicas o células multinucleadas, pleomorfismo nuclear y celular escaso (figura 6.3.1.8, pág. 133).
- Grado II o moderadamente diferenciado: escasas o nulas perlas córneas, ausencia de queratinización celular individual y de puentes intercelulares, de dos a cuatro mitosis por campo con frecuentes mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear moderado, escasas células gigantes multinucleadas (figura 6.3.1.9, pág. 134).
- Grado III o poco diferenciado: rarísimas perlas corneas, falta de queratinización y de puentes intercelulares, más de cuatro mitosis por campo con frecuentes mitosis atípicas pleomorfismo nuclear y celular marcado, frecuentes células multinucleadas gigantes (figura 6.3.1.10, pág. 134).

Sin los estudios de sección seriada de órgano completo, se deja de apreciar áreas con diferente grado de diferenciación, cosa que no sucede en este trabajo. En nuestro estudio, como en trabajos previos de esta Cátedra^{1, 2}, se emplea el grado más bajo de diferenciación del tumor, ya que va a ser el que determina su comportamiento biológico¹⁸⁸.

En el cáncer de laringe, el grado de diferenciación se incluye dentro del informe anatomopatológico de la pieza tumoral pero no existe un acuerdo sólido que le confiera importancia como factor pronóstico, ni como indicador de recurrencia ni de supervivencia. A pesar de que la relación entre el grado de diferenciación y pronóstico ha sido comprobado por muchos autores^{1, 2, 74, 175, 176, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 196, 197}, su valor como factor pronóstico independiente ha sido demostrado en escasos trabajos^{84, 189, 198, 199, 200} e incluso otros autores no han encontrado relación estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación y supervivencia^{201, 202, 203, 204, 205}.

En general, en la literatura se ha asociado la baja diferenciación a mayor agresividad tumoral. En nuestra serie si encontramos que la probabilidad de mortalidad global aumenta a medida que el grado de diferenciación desciende de bien diferenciado (1) a moderadamente diferenciado (HR 1,3 RIQ 0,7 – 2,1; $p = 0,187$) y a poco diferenciado (HR 1,5, RIQ 0,7 – 3,2; $p = 0,250$). En el análisis multivariado, el grado de diferenciación no demostró ser un factor independiente que influya de manera estadísticamente significativa sobre la mortalidad global.

Cuando el grado de diferenciación es alto (bien diferenciado), la supervivencia específica por cáncer de laringe a los 3 y 5 años es del 73% y 66% frente a una supervivencia del 58% para los moderadamente diferenciados y del 55% para los poco diferenciados, tanto a los 3 como a los 5 años. En otras palabras, si encontramos diferente supervivencia, siendo mayor para los bien diferenciados y teniendo una probabilidad 1,4 veces mayor de fallecer los moderadamente diferenciados (HR 1,4, RIQ 0,8 – 2,5; $p = 0,25$) y los poco diferenciados (HR 1,4, RIQ 0,5 – 3,9; $p = 0,52$). En el análisis multivariado para mortalidad específica por cáncer de laringe, el grado de diferenciación tampoco ha demostrado ser un factor independiente estadísticamente significativo. Con respecto a la presencia de recidiva/persistencia, el grado de diferenciación no parece indicar ningún tipo de tendencia ni en el estudio univariado ni multivariado.

e) Bordes de resección

La presencia de bordes de resección invadidos por neoplasia, constituye un factor pronóstico de gravedad que puede imponer una nueva resección quirúrgica más amplia, una terapéutica física complementaria o una vigilancia muy estricta²⁰⁷.

Bradford²⁰⁹ estudia la supervivencia a cinco años de un grupo de pacientes intervenidos mediante laringectomía total (144) o laringectomía supraglótica (15) por carcinoma epidermoide en función de la presencia de márgenes de resección afectados o no, descubriendo que ésta disminuye del 50% al 27% si los bordes de resección están invadidos y a pesar de recibir tratamiento radioterápico postoperatorio. Sin embargo, en este estudio no se encuentra relación

estadísticamente significativa entre los márgenes de resección positivos y la aparición de recidiva tumoral.

Traserra J.²⁰⁷, estudia la repercusión de márgenes de resección afectados sobre la recidiva tumoral, describiendo diferencias estadísticamente significativas con un porcentaje de recidiva a cinco años de entre el 44% y el 65%, según la localización tumoral, en los tumores con margen afectado.

En nuestra serie el índice de márgenes de resección afectados es del 9,9% (16), siendo similar a los hallados en la bibliografía consultada. Así Traserra²⁰⁷, reporta un total de 7% de márgenes positivos, Gallo²¹⁰ un 15,8%, Di Nicola²¹¹ un 11%, Martín¹ un 16% y Suarez Nieto¹⁹⁵ un 11% entre otros^{212, 213, 214}. La distribución en función de la localización tumoral es casi idéntica a la encontrada en trabajos previos de esta Cátedra^{1, 2, 157}. Debemos señalar que todos nuestros pacientes con bordes positivos recibieron radioterapia postoperatoria adyuvante, a pesar de lo cual, los pacientes con márgenes de resección afectados presentan un índice mayor de recidivas del 13% a los 3 años y del 20% a los 5 años sin ser estos resultados estadísticamente significativos. De igual manera, los márgenes de resección positivos aumentan la mortalidad global y la específica por cáncer de laringe en los estudios univariados, pero en ninguno demostró ser estadísticamente significativa.

f) Adenopatías

La importancia oncológica de las metástasis cervicales en el cáncer de laringe es universalmente aceptada por todos los laringólogos, siendo uno de los factores pronósticos más importante en la evolución de un paciente^{99, 206, 208}. Uno de los grandes desafíos supone el diagnóstico correcto del estado de las adenopatías cervicales. La palpación cervical origina un error de estadificación de entre el 12 y el 20% según diferentes autores^{215, 253, 286}. Estos errores de estadificación suelen deberse tanto a falsos positivos como, a los más peligrosos, falsos negativos^{179, 206, 208, 215}. Las modernas técnicas de imagen han aumentado considerablemente la

precisión diagnóstica de la patología oncológica cervical no estando exentas de errores^{5, 14}.

Al igual que en trabajos previos de esta Cátedra^{1, 2} para el estudio de ganglios cervicales se acepta el sistema de clasificación del Memorial Sloan Kettering Center⁹⁹:

- Nivel I: Ganglios submentonianos y submaxilares. Su afectación es rara en el cáncer de laringe^{206, 208, 216}.
- Nivel II: Ganglios de la cadena yugular superior. Incluye al ganglio de Küttner, en el que convergen más elementos linfáticos cervicofaciales y, por tanto, el ganglio más afectado en términos absolutos. Es donde más metastatizan los tumores de vestíbulo y seno piriforme²⁰⁶. Aunque su no afectación no implica que los demás ganglios estén libres²¹⁷.
- Nivel III: Ganglios Yugulares medios. Recibe el drenaje directo desde la laringe y de los niveles II y V. El más importante es al ganglio supraomohioideo. Los tumores que más metastatizan en este nivel son los vestibulares y los de seno piriforme²⁰⁶.
- Nivel IV: Ganglios de la cadena yugular inferior hasta la clavícula. Recibe el drenaje linfático directo desde la laringe y de los niveles III y V.
- Nivel V: Ganglios del triángulo posterior. Comprende los ganglios de la cadena espinal y cervicales transversos. Su afectación es escasa en el cáncer de laringe en las diversas publicaciones^{181, 206, 216}.
- Nivel VI: Ganglios del compartimento anterior o central. Recoge el drenaje de la glándula tiroides, hipofaringe y esófago cervical^{218, 219}.

- Nivel VII: Ganglios mediastínicos superiores. Comprende los ganglios situados en el mediastino anterosuperior y de los surcos traqueoesofágicos, extendiéndose desde la escotadura supraesternal hasta el tronco braquiocefálico.

Según Traserra^{206, 208}, la incidencia habitual de metástasis ganglionares en el carcinoma de laringe se encuentra entre el 20 y 25%. En trabajos previos de esta Cátedra, ambos tesis doctorales, Martín¹ nos informa de un 28% de metástasis ganglionares y Cardesa²²⁰ de un 41%. Trabajos anteriores reportan un mayor índice de metástasis, así Bartual²²¹ y Pulido²²² hablan de un 44% y 40% respectivamente. La incidencia de adenopatías en nuestra serie fue del 44,09%. Esta alta incidencia está en relación con el alto índice de tumores avanzados de laringe de nuestra serie (72%), como ya demostró previamente Martín¹, al aumentar el T aumenta la N.

El sistema de clasificación N del TNM²⁴ refleja el volumen de carga tumoral en los linfáticos regionales, lo que está relacionado directamente con el pronóstico del paciente. El pronóstico empeora al aumentar el estadio N^{1, 2, 99, 208, 223, 224}. Sin embargo, existen otros factores relacionados con las metástasis ganglionares cervicales que influyen directamente en el pronóstico. Entre ellos figuran la presencia de adenopatías clínicamente palpables; el tamaño del ganglio metastásico; el número y la localización de los ganglios afectados; la afectación ganglionar de los niveles IV y V; la presencia de diseminación extraganglionar (rotura de la cápsula del ganglio); invasión perivascular y perineural^{1, 2, 99, 180, 194, 200, 208, 217, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 233, 234}. Todos estos factores deben de tenerse en cuenta a la hora de planificar el tratamiento y de establecer el pronóstico

En nuestro estudio, la enfermedad metastásica bilateral fue de peor pronóstico que la unilateral y ésta, peor que la ausencia de metástasis ganglionares, de acuerdo con el concepto clásico sobre adenopatías. Al estudiar la **mortalidad global**, la presencia de adenopatías disminuye la supervivencia a tres años en un 37% y a cinco años en un 30%. Si consideramos el grupo con adenopatías dividido en adenopatías unilaterales y bilaterales, la probabilidad de fallecer a los cinco años de haber sido intervenido es del doble en el grupo de adenopatías unilaterales (HR 2; RIQ 95% 1,2-3,5; p<0,05) y casi del cuádruple si las adenopatías eran bilaterales

(HR 3,7; RIQ 95% 2,1-6,5; $p<0,001$). En ambos casos con incidencia estadísticamente significativa. Vemos que cuando el tumor supera los límites de la laringe, la enfermedad es ya sistémica repercutiendo sobre la supervivencia global y precisa un tratamiento más agresivo. De tal manera que, cuanto más diseminada está la enfermedad, peor es la supervivencia, coincidiendo con trabajos previos^{235, 236, 237, 238}. En el estudio multivariado, las metástasis ganglionares determinan un riesgo estadísticamente significativo de fallecer 2,8 veces mayor que en el grupo con adenopatías negativas ($p<0,001$).

Sin embargo, no podemos olvidar que la presencia de adenopatías es considerada, clásicamente, uno de los factores pronósticos fundamentales de un paciente con cáncer de laringe por lo que el efecto sobre la mortalidad global puede ser consecuencia de la mayor **mortalidad específica por cáncer de laringe**. Mientras que en ausencia de adenopatías la supervivencia a tres años es del 81,1%, cuando las ganglios son unilaterales éste es del 60% y si son bilaterales es del 32% ($p<0,005$). Las adenopatías marcan un descenso de la supervivencia estadísticamente significativo que se mantiene a los cinco años. Esta opinión es compartida por otros autores^{1, 2, 194, 208, 233}.

Sobre la relación entre metástasis cervicales y **recidiva/persistencia** tumoral, en el grupo sin adenopatías el 78% de los pacientes no presentó recidiva a los tres años, descendiendo este porcentaje al 76% a los cinco años. Sin embargo, en el grupo con metástasis ganglionar, el 50 % recidivó antes de tres años ascendiendo al 54,1% a los 5 años siendo esta relación estadísticamente significativa. En otras palabras, la presencia de adenopatías determina un riesgo de recidiva tumoral a los cinco años 2,5 veces mayor (HR 2,5; RIQ 95% 1,3-4,7; $p<0,05$). Esta repercusión sobre el índice de recidiva sigue siendo estadísticamente significativa en el estudio multivariado, multiplicando por 2,5 el riesgo de recidiva (HR 2,5; RIQ 95% 1,7-9,3; $p<0,05$). Por lo que la presencia de adenopatías constituye un factor pronóstico independiente de recidiva tumoral a pesar de la administración de radioterapia postoperatoria.

7.2.3.2. Infiltración cartilaginosa y supervivencia global

Como veremos más adelante, la invasión cartilaginosa es un factor pronóstico negativo independiente relacionado con una menor supervivencia específica por cáncer de laringe y una mayor recidiva y persistencia tumoral^{17, 18, 19}. Por lo que la supervivencia global también se ve condicionada por dicha infiltración.

Deleyiannis y Piccirillo⁴³ estudian la evolución de 55 pacientes con cáncer de hipofaringe con y sin infiltración cartilaginosa, previamente divididos según su estado de salud (pacientes graves y leves). Concluyendo que, cuando el paciente tiene un estado de salud suficientemente deteriorado, éste es pronóstico por si solo siendo indiferente si el cartílago laríngeo está o no invadido. En un reciente trabajo de esta Cátedra, Gimeno¹⁵⁷ con una de las mayores series publicadas, pone de manifiesto cómo la comorbilidad de cada individuo influye tanto en los resultados sobre mortalidad global como sobre mortalidad específica e incluso sobre la aparición de recidivas tumorales.

En el estudio univariado, la infiltración del cartílago tiroides aumenta el riesgo de fallecer por cualquier causa (mortalidad global) a los 5 años sin ser estos resultados estadísticamente significativos (HR: 1,3; RIQ 95% 0,9—2,0 p=0,2). Cuando dividimos este grupo de pacientes en función de si la infiltración es parcial o transcartilaginosa, el riesgo de fallecer a los 5 años se multiplica por 1,5 pero sin significación estadística (HR 1,5; RIQ 95% 0,9-2,5 p=0,06). Sin embargo, la presencia de tumor extralaríngeo, ya sea por infiltración de la prelaringe o extravasación tumoral, multiplica casi por dos el riesgo de fallecer a los 5 años por cualquier causa, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos (HR 1,9 RIQ 95% 1,2-2,9 p<0,05 y HR 1,9; RIQ 95% 1,3-2,9 p<0,05). Por lo que la influencia de la infiltración del cartílago tiroides en la supervivencia global no tiene significación estadística ni siquiera cuando el tumor lo atraviesa, sin embargo la presencia de extensión extralaríngea si la tiene, multiplicando por dos (1,9) el riesgo de fallecer a los 5 años.

La infiltración del cricoides multiplica por 2,8 el riesgo de fallecer por cualquier causa (HR 2,8 RIQ 95% 1,6-4,7 $p<0,001$) con resultados estadísticamente significativos. Se podría pensar que este efecto se debe en parte al mal pronóstico de la extensión subglótica, hallazgo frecuente cuando el cartílago cricoides se ve afectado, pero la presencia de tumor en la subglotis no influyó en el porcentaje de pacientes vivos a los 5 años. La laringectomía total empleada en este tipo de pacientes parece una técnica altamente resolutive para el tratamiento de tumores que, aunque tengan invasión cartilaginosa, siguen siendo endolaringeos puros.

La extravasación laríngea supone un estadio cualitativo distinto más difícil de controlar. En este sentido, la clasificación TNM es, en líneas generales, acertada al exigir al tumor T4 la extravasación laríngea si bien queda un campo de difícil definición puesto que invasiones masivas de cartílago sin extravasación superarían la definición de T3 (invasión limitada de cartílago).

Cuando unimos la infiltración de los cartílagos, la supervivencia global empeora considerablemente. La infiltración de tiroides junto cricoides aumenta el riesgo de fallecer a los 5 años en 2,2 ($p<0,05$), mientras que al considerar tiroides, cricoides y aritenoides este riesgo (2,9) es de casi el triple ($p>0,05$).

En el estudio multivariado, la infiltración cartilaginosa aislada del cricoides influyó sobre la supervivencia global pero sin valor estadísticamente significativo. Las variables que afectaron la supervivencia global con valor estadístico en el estudio multivariado fueron la presencia de adenopatías metastásicas (HR 2,8 RIQ 95% 1,6-4,9 $p<0,05$) y los tumores localizados en el seno piriforme (HR 2,8 RIQ 1,3-6,0 $p<0,05$).

7.2.3.3. *Infiltración cartilaginosa y supervivencia específica por cáncer de laringe*

La influencia de la infiltración cartilaginosa en el cáncer de laringe ha sido estudiada por diversos autores bajo diferentes condiciones diagnósticas y terapéuticas llegando a diversas conclusiones en función de las mismas.

Targa²⁷ comprueba como la infiltración del cartílago tiroides o de la comisura anterior en 81 pacientes intervenidos por carcinoma epidermoide de laringe mediante laringectomía supracricoidea, no modifica la supervivencia específica por cáncer de laringe. Sin embargo, si esta invasión superaba al cartílago tiroides y, por lo tanto invadía los tejidos prelaríngeos, esta supervivencia se veía seriamente comprometida tanto en el estudio uni como multivariado. Así en esta serie, la infiltración del cartílago tiroides compromete la supervivencia específica por carcinoma cuando se hace extralaríngeo. Estos resultados coinciden con lo demostrado para la infiltración de la comisura anterior por Lacourreye²³⁹ y Bron⁴⁵ y, para infiltración mínima del cartílago tiroides, por DeCampora³².

En una serie de 94 pacientes con cáncer de laringe tratados mediante cirugía parcial o radical, Yilmaz²³ encuentra asociación muy débil entre la infiltración cartilaginosa, independientemente del cartílago infiltrado, y la supervivencia libre de enfermedad. Por otro lado, Norris et al¹⁷⁴ señalan que la infiltración tanto del cricoides como del tiroides, pero no de la epiglotis, influye negativamente en la supervivencia. Para Gregor⁵⁰ la simple invasión del cartílago significa que el tumor se ha extendido más allá de los límites del órgano, condicionando determinadamente la evolución de la enfermedad. Bron⁴⁴ en un artículo posterior, demuestra en 75 pacientes tratados con laringectomía parcial supraglótica que no solo la presencia de adenopatías o extensión extralaríngea influyen en la supervivencia libre de enfermedad sino que, la infiltración del cartílago genera un descenso aproximado del 33% tanto en la supervivencia específica por cáncer de laringe como en el control local de la enfermedad a los cinco años. Esta última afirmación es difícil de entender si consideramos que, con invasión del cartílago, raramente está indicada una laringectomía supraglótica por lo que los datos de este

autor estarían relacionados más con una elección terapéutica errónea que con invasión cartilaginosa en si misma.

Fagan²² intenta comprobar el auténtico papel pronóstico de la infiltración cartilaginosa en el cáncer avanzado de laringe (T3-T4) tratado con laringectomía total. De esta manera, elimina de la muestra aquellos pacientes en los que el tumor haya alcanzado zonas cuya infiltración suponga un factor de confusión para el estudio de la repercusión de la infiltración del esqueleto laríngeo (infiltración de la faringe, base de lengua, glándula tiroides, bordes de resección positivos y adenopatías con extensión extracapsular). Entre el grupo con infiltración cartilaginosa (T4) y el grupo sin infiltración del cartílago (T3), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en términos de recidivas o supervivencia específica por cáncer de laringe. Esto supondría que la infiltración del cartílago no es un factor tan negativo, siempre y cuando el tratamiento realizado sea laringectomía total. Sin embargo, los resultados de este estudio hay que considerarlos detenidamente pues parece que los casos han sido cuidadosamente seleccionados y esto no se ajusta a la práctica clínica habitual.

Harrison⁴⁰, realiza un estudio detallado mediante Sección Seriada de Órgano Completo de 145 piezas de laringectomía total y un seguimiento postoperatorio mínimo de cinco años a los pacientes con la intención de valorar la repercusión de la infiltración cartilaginosa. El autor comprueba que los fallos de curación en su serie no se deben tanto a la presencia de infiltración cartilaginosa como a la presencia de tumor extralaríngeo, adenopatías o metástasis. Por lo que acabo concluyendo que el pronóstico depende más del estadio global (I, II, III, IV) que de únicamente la "T".

Kirchner³, tras estudiar 185 piezas de laringectomía concluye que la infiltración cartilaginosa no determina variaciones en el pronóstico de los tumores transglóticos pero si en los tumores glóticos descendiendo su supervivencia a 3 años del 72% al 30% si ésta se daba. En su serie, ningún tumor supraglótico invade el cartílago.

Nguyen-Tan²⁴⁰, no encuentra diferencias significativas en la supervivencia específica por cáncer de laringe ni en control locorregional en 223 tumores avanzados de laringe (T3-T4) tratados mediante cirugía (150 laringectomías totales y 11 laringectomías supraglóticas) o radioterapia, en función de la presencia de infiltración cartilaginosa (79) o no (144).

Con respecto a los tumores de laringe tratados mediante radioterapia, diversos estudios han investigado la importancia y las consecuencias de alteraciones cartilaginosas mediante TC o RM en pacientes que reciben este tratamiento concluyendo que estas alteraciones no son factores pronósticos independientes con relevancia estadísticamente significativa^{15, 16, 33, 241, 242}.

En nuestro estudio, cuando consideramos la infiltración del cartílago tiroides vemos que disminuye la supervivencia a 5 años en un 15% e igualmente la probabilidad de fallecer es 1,7 veces mayor en este grupo de pacientes que en los que no presentan infiltración, sin ser estos hallazgos estadísticamente significativos. Sin embargo, cuando consideramos por separado la infiltración parcial de la completa (perforante), la probabilidad de fallecer a los 5 años es casi del doble en este último grupo de manera estadísticamente significativa (HR 1,9; RIQ 95% 1,0-3,6; $p < 0,05$). La infiltración del tiroides aumenta el riesgo de fallecer por cáncer de laringe, pero es cuando el tumor atraviesa el cartílago cuando su efecto es mayor y cobra relevancia estadísticamente significativa. De hecho, cuando estudiamos la infiltración tumoral prelaríngea, la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe es casi del triple con relevancia estadística (HR 2,8; RIQ 95% 1,6-4,9; $p < 0,001$). El efecto sobre la supervivencia, podría deberse a la extravasación tumoral (extensión hacia la base de la lengua, faringe, tejidos prelaríngeos o tráquea) pero no debemos olvidar que esta condición incluye la infiltración prelaríngea y que, aunque su efecto sobre la supervivencia en el estudio univariado sea prácticamente igual que el de la infiltración prelaríngea, el efecto de esta última es el que prevalece en el estudio multivariado.

La infiltración de la epiglotis, aun sin ser el objeto principal de este trabajo, ha demostrado multiplicar la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe por 3 de manera estadísticamente significativa (HR 3; RIQ 95% 1,1-7,9; $p < 0,05$),

sobreviviendo un 30% menos a los 5 años $P<0,05$). Sin embargo, es la infiltración del cricoides la que más disminuye la supervivencia a cinco años (40%; $p<0,001$) y la que más aumenta la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe multiplicándola por 4 (HR 4,1; RIQ 95% 2,2-7,7; $p<0,001$). Podríamos pensar que parte del efecto nocivo de la infiltración del cricoides está en relación con la extensión subglótica propia de este tipo de infiltraciones, sin embargo, esta extensión tumoral apenas aumenta el riesgo de fallecer por cáncer de laringe (HR 1,2; RIQ 95% 0,6-2,6; $p=0,6$) disminuyendo la supervivencia a 5 años en menos de un 10% ($p=0,6$), si bien no son resultados estadísticamente significativos, se comprueba que el efecto sobre la supervivencia específica por cáncer de laringe se debe principalmente a la infiltración del cricoides y no a la extensión subglótica del tumor, dato que también se pone de manifiesto en el estudio multivariado.

Al igual que sucede con la mortalidad global, cuando consideramos la infiltración combinada, a medida que el tumor infiltra más cartílagos, la supervivencia específica por cáncer de laringe disminuye. La infiltración combinada de tiroides y cricoides disminuye la supervivencia a cinco años por cáncer de laringe en un 19% ($p<0,001$) mientras que si consideramos tiroides, cricoides y aritenoides ésta disminuye en un 40% ($p<0,001$).

En el estudio multivariado, la infiltración del tiroides carece de valor pero la presencia de tumor a través del mismo (tumor prelaríngeo) si, multiplicando por 2,5 la probabilidad de fallecer por cáncer de laringe (HR 2,5; RIQ 1,1-5,4; $p<0,05$). Por otro lado, el cricoides mantiene su efecto negativo sobre la supervivencia a 5 años multiplicando por 3 el riesgo de fallecer (HR 2,9; RIQ 1,3-6,9; $p<0,05$). Para ambas variables, el efecto nocivo sobre la supervivencia es mayor incluso que el de las adenopatías metastásicas (HR 1,9; RIQ 1-3,9; $p=0,058$).

7.2.3.4. Infiltración cartilaginosa y recidiva persistencia

Para Yilmaz²³, la presencia de infiltración cartilaginosa carece de valor pronóstico en cuanto a recurrencia tumoral. Bron⁴⁴ en 75 laringectomías supraglóticas comprueba que, aquellos pacientes con infiltración del cartílago del esqueleto laríngeo empeoran de manera estadísticamente significativa el control local de la enfermedad, a pesar de haber recibido tratamiento con radioterapia postoperatoria. Insistimos de nuevo en que estos resultados podrían deberse más a una mala elección terapéutica que a la infiltración cartilaginosa ya que ésta suele contraindicar la laringectomía supraglótica.

Kirchner³, nos presenta una serie de 98 piezas de laringectomía total por 42 tumores glóticos y 56 tumores supraglóticos, en los que comprueba que aquellos pacientes con infiltración del cartílago recidivaban más a los 3 años (72%) que aquellos sin dicha infiltración (38%). Posteriormente, confirmaron estos hallazgos en un estudio de 55 tumores de hipofaringe⁴³. Sin embargo, estos datos son difíciles de mantener en estos términos si tenemos en cuenta que no se realizaron estudios multivariados, por lo que las conclusiones se han podido viciar por la presencia de diversos factores de confusión como la existencia de adenopatías, la comorbilidad o la localización tumoral.

Hermans¹⁶, analiza diferentes indicadores de control tumoral locorregional en 119 pacientes con carcinoma glótico tratados con radioterapia radical. Entre ellos, cabe destacar, la infiltración cartilaginosa (tiroides, cricoides, aritenoides), comisura anterior, extensión subglótica y extensión extralaríngea. Dentro del estudio de los diferentes cartílagos por separado y asociados, únicamente la afectación del cricoides y de la comisura anterior presentaron una asociación estadísticamente significativa con el control tumoral local. Esta asociación desapareció en el estudio multivariante. La infiltración subglótica también demostró influir sobre el control local de la enfermedad.

Fagan²² nos presenta un estudio de 104 pacientes en el que compara la supervivencia y la recurrencia en un grupo de T3 (con cartílago sano) y T4 (con cartílago infiltrado) de laringe, todos ellos tratados mediante laringectomía total, no

encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. Sin embargo, su estudio parece muy sesgado ya que se eliminan los pacientes con adenopatías, márgenes de resección positivos o extensión extralaringea a base de lengua, faringe o glándula tiroides. En otro trabajo, Thoeny²⁴⁴ presenta 16 pacientes intervenidos de laringectomías parciales de los que, 11 presentaban infiltración cartilaginosa. En éstos, la infiltración no influyó en los resultados en términos de supervivencia y recidiva si en la cirugía realizada se extirpan las áreas del marco laríngeo con sospecha de infiltración, si bien el número de pacientes es muy escaso.

En nuestro estudio, la infiltración del tiroides multiplica el riesgo de recidiva por 2 (HR 2,1; RIQ 95% 1,2-3,6; $p<0,01$), si la infiltración es completa el efecto se mantiene y aumenta ligeramente (HR 2,3;RIQ 95% 1,3-4,2; $p<0,01$). Sin embargo, cuando el tumor alcanza la prelarínge el riesgo de recidiva/persistencia es del triple (HR 3,1; RIQ 95% 1,8-5,5; $p<0,001$). La afectación tumoral de la comisura anterior, que no demuestra tener efecto sobre la supervivencia específica por cáncer de laringe, multiplica por dos el riesgo de recidiva (HR 2,1;RIQ 95% 1,2-3,7; $p<0,05$) si bien este efecto se puede deber a que el 78% de las infiltraciones de la comisura anterior también tienen infiltrado el cartílago tiroides.

Contrariamente a lo que cabría esperar, la extensión subglótica apenas tiene repercusión sobre la recidiva aunque este resultado, carece de significación estadística. Cuando el cartílago cricoides está infiltrado, de manera estadísticamente significativa, el riesgo de recidiva/persistencia es casi del cuádruple (HR 3,7;RIQ 95% 1,9-7,1; $p<0,01$).

Demostramos que tanto la infiltración del tiroides, epiglotis o cricoides aumentan la probabilidad de recidiva en un 17%, 22% y 35% respectivamente de manera estadísticamente significativa ($p<0,05$). Considerando la infiltración combinada cartilaginosa, a medida que más cartílagos se ven afectados, mayor es la probabilidad de recidiva, algo aparentemente lógico pues, en principio, esto exige mayores y más agresivos tumores.

En el estudio multivariado, el cartílago tiroides pierde su valor pronóstico sobre recidiva/persistencia tumoral pero, si consideramos la presencia de tumor en

la prelaringe, la probabilidad de recidiva se multiplica por 4 de manera estadísticamente significativa (HR 4; RIQ 1,7-9,3; $p<0,05$) con mayor efecto que la presencia de adenopatías, variable que también demuestra su repercusión en el estudio multivariado (HR 2,5; RIQ 1,2-5,1; $p<0,05$). Esto pone de manifiesto lo acertado de la nueva clasificación TNM²⁴ de dividir la infiltración del cartílago en dos grupos: erosión menor del cartílago tiroides (T3) y tumor que invade a través del cartílago tiroides (T4a). Por otro lado, la infiltración del cricoides mantiene su relevancia sobre la recidiva/persistencia en el estudio multivariado multiplicando por más del doble su probabilidad (HR 2,6; RIQ 1,1-6,2; $p<0,05$).

CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

1. El estudio del cáncer de laringe mediante **Sección Seriada de Órgano Completo** de la pieza quirúrgica, ha demostrado su gran utilidad al ofrecernos una una estadificación pTNM de alta precisión y una descripción detallada de la infiltración del cartílago, siendo la incidencia de **infiltración cartilaginosa** en el cáncer de laringe del 46% de todos los pacientes.
2. Los **indicadores predictivos de invasión cartilaginosa** encontrados por nosotros como más significativos son:
 - Localización tumoral glótica o transglótica.
 - Alteración en la movilidad cordal.
 - Osificación cartilaginosa moderada o severa.
 - Espesor tumoral mayor de 0,9centímetros.
 - Invasión de la comisura anterior.
 - Invasión cartilaginosa confirmada mediante TC.
3. La **TC** tiene un papel de gran importancia en el diagnóstico de la invasión neoplásica del cartílago. Con la combinación adecuada de criterios, la sensibilidad para tiroides y cricoides es del 65% y 62% respectivamente y la especificidad del 86% y 90%. La mayor utilidad del **TC** es para descartar la infiltración del cartílago, alcanzando un valor predictivo negativo del 83% y 93%. Las microinfiltraciones cartilaginosas suponen un descenso en la precisión del TC.
4. La **infiltración del cartílago tiroides** en el estudio univariado, determina una mayor probabilidad de fallecer por cáncer de laringe, y multiplica por dos el índice de recidiva y persistencia tumoral, de manera estadísticamente significativa. Careciendo, sin embargo, de significación estadística en los estudios multivariados.

5. La subdivisión de la infiltración del cartílago tiroides, según **la clasificación TNM**, en infiltración leve (T3) e infiltración perforante (T4a), ha resultado ser acertada, dado que la supervivencia específica por cáncer de laringe en el estudio univariado disminuye y la probabilidad de recidiva aumenta según la lesión del cartílago tiroides sea parcial o perforante.
6. La **infiltración del cartílago cricoides** en los estudios univariados, multiplica por cuatro el riesgo de fallecer por cáncer de laringe y de recidiva tumoral, de manera estadísticamente significativa. Este efecto negativo se mantiene en los estudios multivariados de manera estadísticamente significativa.
7. En el **estudio multivariado para mortalidad específica por cáncer de laringe** determinan mayor tendencia a fallecer de manera estadísticamente significativa:
 - a. La infiltración del cartílago cricoides.
 - b. Infiltración de tejidos prelaríngeos.
 - c. Tumor localizado en el seno piriforme.
8. En el **estudio multivariado para recidiva y persistencia del cáncer de laringe**, determinan mayor tendencia a recidivar de manera estadísticamente significativa:
 - a. Infiltración del cartílago cricoides.
 - b. Presencia de adenopatías metastásicas cervicales.
 - c. Infiltración de tejidos prelaríngeos.
 - d. Tumor localizado en el seno piriforme.

BIBLIOGRAFÍA

6.- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Martín Villares C. Vías de expansión del cáncer de laringe. Tesis Doctoral. Director: Poch Broto. J. Universidad Complutense de Madrid. 1999.
- 2.-Poch Broto J. Cancer de laringe: de Manuel García y T. Billroth a nuestros días. Curso Académico 2001. Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina. 2001
- 3.-Kirchner JA. Invasion of the Framework by Laryngeal Cancer. Acta Otolaryngol. (Stockh) 1984, 97: 392-397
- 4.-Micheau C. Loboski B. Sancho H. Modes of invasion of the cancer of the larynx. Cancer 1976, 38: 346-60
- 5.-Zbären P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic Sating of Laryngeal Carcinoma. Clinical Findings, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Compared with Histopathology. Cancer 1996; 77:1263-1273
- 6.-Nakayama M, Brandenburg JH. Clinical underestimation of laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Surg. 1993 Sep; 119 (9): 950-7
- 7.-American Society of Clinical Oncology (ASCO), Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol. 2006 Aug 1;24(22):3693-704. Epub 2006 Jul 10.
- 8.-Fatterpekar GM, Mukherji SK, Rajgopalan P, Lin Y, Castillo M. Normal age-related signal change in the laryngeal cartilages. Neuroradiology. 2004 Aug;46(8):678-81. Epub 2004, Jun 30.
- 9.-Álvarez Vicent J.J., Sacristán T., Brandariz J., García Fdez. "Formas de comienzo y estado. Aspectos laringoscópicos. En Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. Cáncer de cuerda vocal. Ponencia Oficial del XXXI reunión anual de la SEORL-PCF. 1995; 97:111.
- 10.-Poch Broto J, Ortega Medina L, Martín Villares C. Mecanismos de extensión. En Cancer de laringe. Ponencia oficial SEORL. ED Farma Cusi. 1996, pp133-155
- 11.-Poch Broto J, Antolin, Carretero P. "Laringectomía horizontovertical" En Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. Cáncer de laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL y PCF. 1996. 201-210.
- 12.-Poch Viñals R. Hemilaringulectomia horizontovertical con reconstrucción glótica. En progresos ORL y cirugía cervicofacial. Oteo, 1974. pp301-320
- 13.-Poch Viñals R. La elección del tratamiento en el cáncer de laringe. Acta Otorrinolaringol Ib Am año X, nº5. 1959

- 14.-González Gimeno, MJ. Diagnóstico de extensión en cáncer de laringe. Correlación clínica, radiológica e histopatológica. Tesis Doctoral. Director: Prof. J. Poch Broto. Universidad Complutense de Madrid. 2002.
- 15.-Murakami R, Nishimura R, Baba Y, Furusawa M, Ogata N, Yumoto E, Yamashita Y. Prognostic factors of glottic carcinomas treated with radiation therapy: value of the adjacent sign on radiological examinations in the sixth edition of the UICC TNM staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Feb 1;61(2): 471-5
- 16.-Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Doornaert P, Baert AL. Predicting the local outcome of glottic squamous cell carcinoma after definitive radiation therapy: value of computed tomography-determined tumour parameters. *Radiotherapy and oncology*. 1999; 50. 39-46.
- 17.-Gallo A, Mocetti P, De Vincentiis M, Simonelli M, Ciampini S, Bianco P, Bonucci E. Neoplastic infiltration of laryngeal cartilages: histocytochemical study. *Laryngoscope*. 1992 Aug; 102 (8): 891-5
- 18.-Dyess CL, Carter D, Kirchner JA, Baron RE. A morphometric comparison of the changes in the laryngeal skeleton associated with invasion by tumor and by external-beam radiation. *Cancer*. 1987 Mar 15;59(6):1117-22
- 19.-Kirchner JA. What have whole organ sections contributed to the treatment of laryngeal cancer? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989, 98:481
- 20.-UICC <http://www.uicc.org/index.php?id=508>
- 21.-UICC/ AJCC <http://www.uicc.org/index.php?id=1156&L=0>
- 22.-Fagan JJ, D'Amico F, Wagner RL, Johnson JT. Implications of cartilage invasion in surgically treated laryngeal carcinoma. *Head & Neck*. May 1998; 20(3): 189-92.
- 23.-Yilmaz T, Gedikoglu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999; 256(3):139-44
- 24.-Larynx. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual.
- 25.-Kirchner JA. Clinical versus histopathologic staging in laryngeal cancer. *Arch. Otolaryngol*. 1979, 105:157
- 26.-Sparano A, Chernock R, Feldman M, Laccourreye O, Brasnu D, Weinstein G. Extending the inferior limits of supracricoid partial laryngectomy: a clinicopathological correlation. *Laryngoscope*. 2005 Feb;115(2):297-300.
- 27.-Targa L, Grandi E, Chiarello G, Farina A, Carinci F, Merlo R, Pastore A. Prognostic evaluation in supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Jun;262(6):465-9.
- 28.-Osguthorpe JD, Putney FJ. Open surgical management of early glottic carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 1997 Feb;30(1):87-99.
- 29.-Levine PA, Brasnu DF, Ruparel A, Laccourreye O. Management of advanced-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 1997 Feb;30(1):101-12.

- 30.-Curtin H. Importance of imaging demonstration of neoplastic invasion of laryngeal cartilage, *Radiology* 1995; 194: 643-644
- 31.-Curtin HD. Imaging of the larynx: Current concepts. *Radiology* 1989; 173: 1-11
- 32.-De Campora E, Radici M, Biccio G. Carcinoma T4 della laringe: possibilità di trattamento conservativo. Risultati oncologici e funzionali a distanza. *Acta Otorhinol Ital* 1995;15:28-39
- 33.-Castelijns JA, Becker M, Hermans R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. *Eur. Radiol.* 1996; 6(2): 156-69
- 34.-Castelijns JA, Van den Brekel MWM, Tobi H, et al. Laryngeal carcinoma after radiation therapy: correlation of abnormal MR imaging signal patterns in laryngeal cartilage with the risk of recurrence. *Radiology* 1996;198:151-155
- 35.-Atula T, Markkola A, Leivo I, Makitie A. Cartilage invasion of laryngeal cancer detected by magnetic resonance imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001 Aug;258(6):272-5.
- 36.-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic invasion and therapeutic implications. *Eur j radiol.* 2000 Mar; 33(3):216-29
- 37.-Million RR. The myth regarding bone or cartilage involvement by cancer and the likelihood of cure by radiotherapy. 1989. *Head & Neck.* 11:30
- 38.-Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak tf, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The new England journal of Medicine.* Boston: Nov 27, 2003. vol 349, iss. 22; pg 2091.
- 39.-Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The new England journal of medicine.* 1991. vol 324. no 24; pg 1685-1690.
- 40.-Harrison DFN. Significance and means by which laryngeal cancer invades thyroid cartilage. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984, 93: 293-6.
- 41.-Harrison DFN, Denny S. Ossification within the primate larynx. *Acta otolaryngol (Stockh).* 1983; 95: 440-446
- 42.-Harrison DFN. Intrinsic weakness of the TNM system for classification of laryngeal cancer. *J otol Rhinol Laryngol* 1979. 41: 241-251
- 43.-Deleyiannis FW, Piccirillo JF, Kirchner JA. Relative prognostic importance of histologic invasion of the laryngeal framework by hypopharyngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996 Feb; 105(2):101-8.
- 44.-Bron LP, Soldati D, Monod ML, Megevad C, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Apr;262(4):302-6.
- 45.-Bron LP, Soldati D, Zouhair A, Ozsahin M, Brossard E, Monnier P, Pasche P (2001) Treatment of early stage squamous-cell carcinoma of the glottis larynx: endoscopic surgery or cricohyoidoepiglottopexy versus radiotherapy. *Head Neck* 23:823-829

- 46.-Oloffson J, Renouf JHP, Van Nostrand AWP. Laryngeal carcinoma, correlation of roentgenograph and histopathology- a study based on whole organ sectioned laryngeal carcinoma specimens. *Am J Roentgenol* 117: 526-539, 1973
- 47.-Carter RL, Tanner NSB, Clifford P, et al. Perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck: A clinicopathologic study. *Clin Otolaryngol* 1979, 4:271
- 48.-Carter RL, Tanner NSB, Clifford P. Direct bone invasion in squamous carcinomas of the head and neck: pathological and clinical implications. *Clin Otolaryngol* 1979, 5: 107-116
- 49.-Carter RL, Tanner NSB. Local invasion by laryngeal carcinoma: the importance of focal (metaplastic) ossification within laryngeal cartilage. *Clin Otolaryngol* 1979; 4: 283-290
- 50.-Gregor RT, Hammond K. Framework invasion by laryngeal carcinoma. *Am J Surg.* 1987 Oct; 154(4):452-8
- 51.-Williams DW. Imaging of the laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 1997; 30(1): 35-38
- 52.-Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser M et al. Invasion of laryngeal cartilage by cancer: comparison of CT and MR imaging. *Radiology* 1988; 176: 199-206
- 53.-Mafee MF, Schild JA, Michael AS, Choi KH, Capek V. Cartilage involvement in laryngeal carcinoma: correlation of CT and pathologic macrosection studies. *J Comput Assist Tomogr.* 1984 Oct;8(5):969-73.
- 54.-Becker M, Zbären P, Laeng H, Stoupis C, Porcellini B, Vock P. Neoplastic Invasion of Laryngeal Cartilage: Comparison of MR Imaging and CT with Histopathologic Correlation. *Head and Neck Radiology* 1995;194:661-669
- 55.-Becker M, Zbären P, Casselman JW, Kohler R, Dulguerov P, Becker CD. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology* 2008 Nov; 249(2): 521-9
- 56.-Becker M, Zbären P. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: Reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology* 1997; 203: 521-532
- 57.-Amilibia E, Juan A, Nogués J, Mañós M, Monfort JL, Dicenta M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: diagnosis by computed tomography. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001 Apr;52(3):207-10
- 58.-Sulfaro S, Barzan L, Qurein F, Lutman M, Caruso G. T staging of the laryngohypopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:613-620
- 59.-Archer CR, Yeager V, Herbold DR. Computed tomography vs. Histology of laryngeal cancer: their value in predicting laryngeal cartilage invasion. *Laryngoscope.* 1983; 93:140-7
- 60.-Yeager VL, Archer CR. Anatomical routes for cancer invasion of laryngeal cartilages. *Laryngoscope.* 1982. 92: 449-452.
- 61.-Yeager VL, Lawson C, Archer CR. Ossification of the laryngeal cartilages as it relates to computered tomography. *Radiol.* 1982. 17:11.

- 62.-Hoover LA, Calcaterra TC, Walter GA, Larrison SG. Preoperative CT scan evaluation for laryngeal carcinoma: correlation with pathological findings. *Laryngoscope*. 1984 Mar;94(3):310-5.
- 63.-Muñoz A, Ramos A, Ferrando J, et al: Laryngeal carcinoma: Sclerotic appearance of the cricoid and arytenoid cartilage: CT pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 433-437
- 64.-Muñoz A. Cancer de laringe: comparacion entre estudios mediante imagen por tomografia computerizada y correlacion con los estudios patológicos en 51 neoplasias. Tesis Doctoral. Director: Poch Broto J. Universidad Complutense de Madrid. 1988
- 65.-Tart RP, Mukherji SK, Lee WR, et al. Value of laryngeal cartilage sclerosis as a predictor of outcome in patients with stage T3 glottic cancer treated with radiation therapy. *Radiology* 1994; 192: 567-570
- 66.-Piekarski JD. Atteinted des cartilages dans les carcinomes pharyngolaryngés. *Coll Imagerie Rech Enseignement Otorhinolaryngol* 1996;15:1-7
- 67.-Plantet MM, Hagay C, De Maulmont C, Mahe E, Banal A, Gentile A, Cherel P, Mayras C. Laryngeal schwannomas. *Eur J Radiol*. 1995 Nov;21(1):61-6.
- 68.-Silverman PM. Medullary space involvement in laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 541-542
- 69.-Mancuso AA, Hanafée WN, Juillard IF. The role of computed tomography in the management of the cancer of larynx. *Radiology* 1977; 124: 243-244
- 70.-Mancusso AA, Manceri D, Rice D, Hanafée W. CT of cervical lymph nodes cancer. *AJR* 1981; 136: 381-385
- 71.-Mancusso AA, Harnsberger HR, Muraki AS et al. Computed tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal and applications in staging head and neck cancer. Part II. Pathology. *Radiology* 1983; 148: 715-23
- 72.-Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987; 165: 593-600
- 73.-Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and RM criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 158: 961-969
- 74.-Bennet A, Carter RL, Stamford IF. Prostaglandin-like material excreted from squamous carcinomas of head and neck. *Br J Cancer* 1980, 41: 204-8.
- 75.-Pittan MR, Carter RL. Framework invasion by laryngeal carcinoma. *Head Neck Surg*. 1982; 4: 200-208
- 76.-Mupparapu M, Vuppalapati A. Ossification of Laryngeal Cartilages on Lateral Cephalometric Radiographs. *Angel Orthod* 2005;75:192-196
- 77.- Snell RS. *Clinical Anatomy for Medical Students*. 6th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 2000:744–748.
- 78.-Strauss S. Sonographic appearance of cricoid cartilage calcification in healthy children. *AJR Am J Radiol*. 2000; 174:223–228.

- 79.-Gray H. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1918. Available at: www.bartleby.com/107/236.html. Accessed: March 28, 2003.
- 80.-Segond LA. Memories u lóssification des cartilages du larynx. Arch Gen Med (Paris) 1847; 3: 364-377.
- 81.-Chievitz JH. Untersuchungen uber die Verknöcherung der menschlichen knöcherne. Arch Anat Abt. 1882;49:303-349
- 82.-Kirsch T, Claassen H. Matrix vesicles mediate mineralization of human thyroid cartilage. Calcif Tissue Int. 2000 Apr;66(4):292-7.
- 83.-Fukatsu H, Makino N, Kodama Y, Ikeda M, Ishigaki T, Sakuma S. Evaluation of thyroid calcification using computed radiography with image plate. Eur J Radiol. 1989; 9:22–28.
- 84.-Russo A, Bazan V, Gebbia N. Flow cytometric DNA analysis and lysosomal cathepsins B and L in locally advanced laryngeal cancer. Relationship with clinicopathologic parameters and prognostic significance. Cancer 76:1757, 1995.
- 85.-Hately W, Gordon E, Samuel E. The pattern of ossification in the laryngeal cartilages: a radiological study. Br J Radiol. 1965; 38:585–591.
- 86.-Von Glass W, Pesch HJ. Zum Ossifikationsprinzip des Kehlkopfskelets von Mensch und Säugetieren. Acta Anat (Basel). 1983; 116:158–167.
- 87.-Netter F.H. Atlas de Anatomía humana. Masson 1999. 68 – 75.
- 88.-Kuettner KE, Pauli BU, Soble L. Morphological studies on the resistance of cartilage to invasion by osteosarcoma cells in vitro and in vivo. Cancer Res. 1978 Feb;38(2):277-87.
- 89.-Brem H, Folkman. Inhibition of tumor angiogenesis mediate by cartilage. J Exp Med 1975, 141: 427-39.
- 90.-Kirchner JA. One Hundred Laryngeal Cancers Studied by Serial Section. Ann Otol 1969. 78: 689
- 91.-Baclesse F. "Carcinoma of the larynx. Radiotherapy of laryngeal cancer. Clinical, radiological and therapeutic study. Follow-up of 341 cases treated at the Foundation Curie, from 1919 to 1940". Br J Radiol 1949, suppl. 3:1.
- 92.-Kirchner JA. Pyriform sinus cancer: a clinical and laboratory study. Ann Otol 1975, 84: 793-803
- 93.-Olszewsky E. Vascularization of Ossified Cartilage and the Spread of Cancer in the Larynx. Arch otolaryngol. 1976, 102: 200-203.
- 94.-Folkman J, Merler E, Abernathy C. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med 1971, 133: 275-288
- 95.-Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.

- 96.-Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H(eds). Cancer incidence in five continents: vol I to VIII. IARC Cancer base, No7, Lyon, 2005.
- 97.-López-Abente G y cols. La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. 2005. Obtenido en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf>.
- 98.-López-Abente G, y cols. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003. Obtenido en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/salud-cancer-2003.pdf>
- 99.- Shah J. Ganglios linfáticos cervicales. En Shah J Cirugía oncológica de cabeza y cuello 3ª Ed. Elsevier. 2004; 353-394.
- 100.-Silver CE. Surgery of cancer of the larynx. Churchill Livingstone, 1981
- 101.-Monje Jodrá R, Álvarez Vicent JJ, Sacristan Alonso T. Cáncer de laringe, tendencia temporal en la mortalidad, 1956-1992. Predicción futura. En: Cáncer de Laringe. Álvarez Vicent JJ, Sacristan Alonso T. Ponencia Oficial de la SEORL 1996: 13-19.
- 102.-Tantawy A, Youins L, Hamza M. Expression of c-erb B-2 oncoprotein in cancer of the larynx in relation to invasion of the cartilaginous framework and prognosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999;256(2):72-7
- 103.-Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. Ponencia oficial SEORL, Ed. Farma Cusí, 1996, pp 121-132.
- 104.-Buckley JG, MacLennan K. Cancer spread in the larynx: a pathologic basis for conservation surgery. Head Neck. 2000 May;22(3):265-74
- 105.-Tucker GE. A histological method for the study of the spread of carcinoma within the larynx". Ann Otol. 1961. 70: 910
- 106.-Tucker GF. Human larynx coronal section atlas. Washington DC: Armed forces institute of Pathology; 1971: 1-49
- 107.-Tucker GF. Some clinical inference from the study of serial laryngeal sections. Laryngoscope 1963; 73: 728-748
- 108.-Barnes L, Johnson JT. Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. En Sommers SC, Rosen PP, Fechner RE. Pathology Annual vol 21, Norwalk, Conn, Appleton-Century-Crofts, 1986, pp 173.I.
- 109.-AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality). Systems to rate the Strength of Scientific Evidence. Summary Evidence report/technology Assessment: number 47. AHRQ publication no.02-EOIS. March 2002. Agency for Healthcare Research and quality. Rockville Md. Acceso en Enero de 2008 en <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsuims/strengthsum.htm>
- 110.-Centre for Evidence Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. Acceso en Enero de 2008 en: <http://www.cebm.net/levelsofevidence.asp>

- 111.-Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of Recommendation taxonomy (SORT): A patient- centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 548-56.
- 112.-Sacristan Alonso T, Álvarez Vicent JJ, Poch Broto J. Cancer de laringe e hipofaringe. En Poch Broto J. *Otorrinolaringología y patología cervicofacial..* Ed. Panamericana. 299-308. 2006
- 113.-Lefebvre JL, Chevalier D. *Cancers du larynx.* EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-710-A-10, 2005
- 114.-Quer M, López M. Características de los tumors de la laringe. En: *Tratado de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* Suarez C, Gil- Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. 2ª Ed. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana 2008. Tomo IV: 3515- 3528.
- 115.-IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 83, Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: IARC, 2002.
- 116.-Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser M et al. Invasion of laryngeal cartilage by cancer: comparison of CT and MRI imaging. *Radiology* 1998; 167: 199-2
- 117.-Burch JD, Howe GR, Miller AB, Smenciw R. Tobacco Alcohol, asbestos and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case control study. *J. Natl Cancer Inst*, 1981; 67: 1219-1224.
- 118.-Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risk: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*, 2003; 14: 897-906
- 119.-Kriebel D, Zeka A, Eisen EA, Wegman DH. Quantitative evaluation of the effects of uncontrolled confounding by alcohol and tobacco in occupational cancer studies. *International journal of Epidemiology*, 2004;33; 1040- 1045.
- 120.-Agudelo D, Quer M, León X, Diez S, Burgues J. Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use. *Head Neck*, 1997; 19: 200-204
- 121.-Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal Barriers to the spread of Cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987, 103: 503-13
- 122.-UICC. TNM Clasification of malignant tumours. LH Sobin and CH Wittekin eds. 5edn, Wiley-Liss, New York 1997.
- 123.- O'Connor Reina C, Gómez Ángel D, García Iriarte MT, García Monge E. Cáncer de laringe e invasión del cartílago tiroideo: análisis de supervivencia. *ORL-DIPS* 2003;30(2):80-8
- 124.-Kirchner JA. Growth and spread of laryngeal cancer as related to partial laryngectomy. Workshops from Centennial Conference on laryngeal Cancer. Appleton-Century-Crofts, New York, 1976
- 125.-Kirchner JA, Fisher JJ. Anterior commissure cancer: a clinical and laboratory study of 39 cases. *Can J Otolaryngol.* 1975. 4: 637-644

- 126.-Kirchner JA. Anterior commissure cancer. Centennial conference on laryngeal cancer. New York, Appleton-Century-Crofts, 1976, 679:81
- 127.-Kirchner JA. Clinical and histological observations on supraglottic cancer. Ann Otol. 1971. 80: 638
- 128.-Kirchner JA, Som ML. Clinical significance of fixed vocal cord. Laryngoscope. 1971. 81: 1029
- 129.-Kirchner JA, Cornog JL, Holmes RE. Transglottic cancer: its growth and spread within the larynx. Arch Otolaryngol 1974, 99: 247-251
- 130.-Álvarez Vicent J.J., Sacristán T., Brandariz J. Consideraciones acerca de la clasificación TNM. En: Cáncer de cuerda vocal. Álvarez Vicent J.J., Sacristán T. Ponencia oficial SEORL 1995, Gráficas Barberá, Barcelona, 1995, pp 90-96.
- 131.-Oloffson J, Lord IJ, Van Nostrand AWP. Vocal cord fixation in laryngeal carcinoma. Acta Otolaryng 1972; 75: 496-510.
- 132.-Kocatürk S, Han Ü, Yilmazer D, Onal B, Erkam Ü. A histopathological study of thyroaritenoid muscle invasion in early (T1) glottis carcinoma. In Otolaryngol Head & Neck Surg 2005;132: 581- 583.
- 133.-Spiro RH, Huvos AG, Wong GY et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg. 1986 : 152: 345-350.
- 134.-Hirano M, Kurita S, Matsuoka H. Vocal fold fixation in laryngeal carcinomas. Acta otolaryngol (Stockh) 1991, 111: 449-454
- 135.-Hirano M, Kurita S, Tanaka H. Histopathologic study of carcinoma of the hypopharynx: implications for conservation surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1987. 96:625-629
- 136.-Keen JA, Wainwright J. Ossification of the thyroid, cricoids and arytenoids cartilages. S Afr J Lab Clin Med 1958;4:83-108
- 137.-Kirchner JA. Two hundred laryngeal cancers: patterns of growth and spread as seen in serial section. Laryngoscope 1977, 87: 474-482
- 138.-Jacobs CD, Goffinet DR, Fee WE. Head and Neck Squamous Cancers. Curr Probl Cancer 1990;14:1-72
- 139.-Yilmaz T, Gedikoglu G, Gursel B. The relationship between tumor thickness and clinical and histopathologic parameters in cancer of the larynx. Otolaryngol Head Neck surg. 2003 Sep; 129(3):192-8
- 140.-Wortzman G, Holgate RC. Computerized tomography (CT) in otolaryngology. Laryngoscope. 1976 Oct;86(10):1552-62.
- 141.-Fernandes R, Gopalan P, Spyridakou C, Joseph G, Kumar M. Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. J Laryngol Otol. 2006 Oct;120(10):857-60
- 142.-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Acta Otolaryngol (Stockh) 1976, 83 (suppl 342): 1

- 143.-Ferlito A, Friedman. En Neoplasm of the larynx. Ed. Churchill livinstone. 1993. pp 313-364.
- 144.-Ferlito A, Oloffson J, Rinaldo A. Barrier between the Supraglotis and the glotis: myth or reality? Ann Otol Rhinol Laryngol. 1997. 106: 716-719
- 145.-Nix PA, Salvage D. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: the significance of cartilage sclerosis on computed tomography images. Cin Otolaryngol Allied Sci. 2004 Aug; 29(4):372-5
- 146.-Fletcher GH, Lindburg RD, Hamberger A, Horiot JC. Reason for irradiation failure in squamous cell carcinoma of the larynx.laryngoscope. 1978;85:987-1003.
- 147.-Agada FO, Nix PA, Salvage D, Stafford ND. Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: a 6-year completed audit cycle. Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract, July 2004; 58(7):714-716
- 148.-Barbosa MM, Araújo VJ Jr, Boasquevisque E, Carvalho R, Romano S, Lima RA, Dias FL, Silvano SK. Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. Laryngoscope. 2005 Apr;115(4):724-30
- 149.-Thabet HM, Sessions DG, Gado MH, Gnepp DA, Harvey JE, Talart M. Comparison of Clinical Evaluation and Computed Tomographic diagnostic Accuracy for Tumors of the Larynx and Hipopharynx. Laryngoscope 1996; 106:589-594
- 150.-Timon CI, Gullane PJ, Brown D. Hyoid bone involvement by squamous cell carcinoma. Clinical and pathological features. Laryngoscope 102: 515-520, 1992
- 151.-Tucker GF, Alonso WA, Tucker JA. The anterior comisure revisted. Ann otol rhinol laryngol 1973; 82: 625-636
- 152.-Tucker G. The anatomy of laryngeal cancer. Workshops from cenntennial conference on laryngeal cancer. Appleton-Century-Crofts. New York. 1976
- 153.-Cummings B, Kim J, O'Sullivan B. Radiation Therapy and management of the cervical lymph nodes. Cummings Otolaryngology and Head and Neck Surgery. Volume 3:2590-2613. 2004
- 154.-Sakok and others. Fallibility of palpation in the diagnosis of metastases to cervical nodes, Surg Gynecol Obstet. 118:989,1964
- 155.-Tamarit C., Carrasco L., Estelles F., Fernandez M., Baviera G., Dalmau G. Carcinomas supragloticos y glóticos. Estudio de la incidencia en los ultimos 31 anos.Acta Otorrinolaringol Esp. 2007 Dec;58(10):449-53.
- 156.-Lechuga R, Martin C, Mingues I, Cajade J, Velez M, Labella T. Estudio del carcinoma de laringe en mujeres. Acta Otorrinolaryngol Esp. 2007; 58 (10): 449-453.
- 157.-Gimeno Hernández JM. Comorbilidad en cáncer de laringe. Tesis doctoral. Dir Poch Broto J e Igleis Moreno MC. Universidad Complutense de Madrid 2008.
- 158.-Herranz J., Gavilán Bouzas J., Toledano A. Clasificación TNM. En: Cáncer de laringe. Ponencia oficial del XVI Congreso Nacional SEORL 1996; Pg 119-132

- 159.-Reid A., Robin P., Powell J., McConkey C., Rockley T. Staging carcinoma: its value in cancer of larynx. *The Journal of Laryngology and Otology* 1991; 105:456-458.
- 160.-Kirchner JA. Staging as seen in serial sections. *Laryngoscope* 1975, 85: 1816
- 161.-Tucker G, Alonso WA, Speiden LM. Comparative application of revised (1971 T) classification, pathological findings and five year end results in surgically treated cancer of the larynx. *Laryngoscope*. 81:1512. 1971
- 162.- León X, Quer M, Orus C, Venegas MP, Montoro V. Distant metastases in head and neck cancer. Patients who achieved loco-regional control. *Head & Neck* 2000, 22: 680-686.
- 163.-Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg* 1986, 121: 1410-1414.
- 164.-Clark WH, From L, Bernardino EA. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969, 29: 705-726.
- 165.-Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970, 172: 902-908.
- 166.-Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer*. 1979 Mar;43(3):883-8.
- 167.-Boyce J, Fruchter RG, Nicastrì AD, Ambivagar PC, Reinis MS, Nelson JH Jr. Prognostic factors in stage I Carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1981 Oct;12(2 Pt 1):154-65.
- 168.-Friedson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Human pathol* 1986, 17: 346-354.
- 169.-Hosal IN, Onerci M, Kaya S, Turan E. Squamous cell carcinoma of the lower lip. *Am J Otolaryngol*. 1992 Nov-Dec;13(6):363-5.
- 170.-Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ et al. Relation of thickness of floor of the mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986; 152:351-353
- 171.-Giacomarra V, Tirelli G, Papanikolla L, Bussani R. Predictive factors of nodal metastases in oral cavity and oropharynx carcinomas. *Laryngoscope*. 1999 May;109(5):795-9.
- 172.-Barades S, Leeman DJ, Chen TS. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. *Laryngoscope* 1993, 103: 389-393.
- 173.-Barona de Guzman R, Martorelli MA, Basterra B et al: Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1993, 103: 538.

- 174.-Norris CM, Kuo BF, Tucker GF. A correlation of clinical staging, pathological findings and five years results in surgically treated cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1970. 79: 1033-1048
- 175.-Vermund H, Krajci P, Eide TJ, Winther F. Laryngectomy whole organ serial sections-- histological parameters correlated with recurrence rate. *Acta Oncol*. 2004;43(1):98-107.
- 176.-Vermund H, Krajci P, Eide TJ, Winther F. Histopathological grading of laryngectomy specimens. *APMIS*. 2005 Jul-Aug;113(7-8):473-88.
- 177.-Martinez-Tello FJ, Brandariz Castelló JA, Martín Hernández G. Anatomía patológica. En *Cancer de Cuerda Vocal*. Álvarez- Vicent JJ, Sacristan T. Ponencia Oficial SEORL, 1995 pp 61-77.
- 178.-Kleinsasser O. Revision of classification of laryngeal cancer: is it long overdue? Proposals for an improved TNM classification. *J Laryngol Otol* 1992, 106:197.
- 179.-Kleinsasser O. Tumours of larynx and hypopharynx. Ed Georg Thieme Verlag, Stutgar, 1998, pp 25-69.
- 180.-McGravan M, Bauer W, Ogura J. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1961, 14:55
- 181.-McGravan MH, Bauer W, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor: A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer* 1992. 52: 862
- 182.-Dadaş B, Başak T, Ozdemir T, Polat N, Turgut S. Reliability of frozen section in determining tumor thickness intraoperatively in laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2000 Dec;110(12):2070-3.
- 183.-Mukherji SK, O'Brien SM, Gerstle RJ, Weissler M, Shockley W, Stone JA, Castillo M. The ability of tumor volume to predict local control in surgically treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Head Neck*. 2000 May;22(3):282-7.
- 184.-Mancuso AA, Mukherji SK, Kotzur et al. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 631-63.
- 185.-Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT et al. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: Can CT findings predict treatment results? In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:485-490.
- 186.-Broders AC. Carcinoma of the mouth: Types and degrees of malignancy. *Am J Roentgen Radium Ther*. 1927; 17:90-103.

- 187.-Broders AC. Squamous cell epithelioma of the lip. JAMA 1920, 74: 656. Radiology, 1990; 174: 59-64.
- 188.-Broders AC. Carcinoma: grading and practical applications. Arch Pathol Lab Med 1926; 2:376.
- 189.- Reisnick JM, Uhlman D, Niehans GA. Cervical Lymph node status and survival in laryngeal carcinoma. Prognostic factors. Ann Otol Rhinol Laryngol 104:685,1995.
- 190.-Rodriguez Rivero A. Factores pronósticos en el tratamiento del cáncer de laringe y faringolaringe. Tesis Doctoral. Director JJ Álvarez Vicent. Universidad Complutense de Madrid. 1994.
- 191.-Ghouri AF, Zamora RA. Sessions DG. Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model. Laryngoscope 1994, 104: 1280-4.
- 192.- McGravan MH, Baner WC, Ogura JH. Isolated laryngeal keratosis its relation to carcinoma of the larynx based on a clinicopathological study of 87 consecutive cases with long term follow up. Laryngoscope 1960; 70:932.
- 193.-Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma. Tumour factors. Clin otolaryngol 1990; 15: 69.
- 194.-Stell PM. Morphometry of the epithelial lining of the human larynx. I. The glottis. Clin Otolaryngol 1978, 3, 13-20.
- 195.- Suarez Nieto C., Herrera Monge F., Díaz Fernández C. "Factores pronósticos en los tumores laríngeos y faringolaríngeos I y II". Acta Otorrinolaring Esp 1993, 44, 25-50; 77-83.
- 196.-Mills EED. Early glottis carcinoma: factors affecting radiation failure, results of treatment sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 811-7.
- 197.-Geelen CP, Hordijk GJ, Ravasz LA et al. Degree of tumour differentiation as a prognostic factor in advanced laryngeal cancer. Acta Oto-Rhinolaryngol Belgica 1995; 49:1-4.
- 198.-Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. Cancer 1986; 58: 928-34.
- 199.-Wiernik G, Millard PR, Haybittle JL. The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. Histopathology. 1991; 19: 411.
- 200.-Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP, Mann WJ. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor front grading, and proliferation markers. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995 Jul;104(7):503-10.

- 201.-Eiband JD, Elias EG, Suter CM. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1989; 158: 314-7.
- 202.-Pradier R, Gonzales A, Matos E et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Experience in 296 male patients. *Cancer* 1993; 71: 2472-6.
- 203.-Tesdaard CHJ, Snippe K, Ravasz LA et al. Radiotherapy in T1 laryngeal cancer: prognostic factors for locoregional control and survival, uni and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol* 1991; 21:1179-86.
- 204.-Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, et al. Analysis of prognosis variables and results after vertical partial laryngectomy. *Am J Surg* 156: 264. 1988
- 205.-Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection.
- 206.-Traserra J, Avellaneda R, Cuchí A, Abelló P. Adenopatías cervicales metastásicas. Ponencia SEORL, 1980.
- 207.-Traserra J., Arias G., Cuchi A., Manit J. "Bordes de Resección invadidos". En Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. Cáncer de laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL y PCF. 1996. 325-330.
- 208.-Traserra J, Orrit JM, Romero E. Adenopatías en el cáncer de laringe. En Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. Cáncer de laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL y PCF. 1996. 331-349.
- 209.-Bradford CR et al. "Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma" *Head and Neck*, 1996, 18:11-16.
- 210.-Gallo A. et al. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope* 2004 Apr; 114 (4): 616-21.
- 211.-DiNicola V., Resta L., Rotundo L., Fiorella ML., Fiorella R. Evaluation of resection margins as prognostic factor in the surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1999 Dec; 19 (6): 325-41.
- 212.-Lam KH., Law WF., Wei WI: "Tumor clearance at resection margins in total laryngectomy: A clinicopathological study. *Cancer* 1988, 61: 2260.
- 213.-Wering BL., Berry BW. "Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995,121: 172-175.
- 214.-Zieske LA, Johnson JT, Myers EN. Squamous cell carcinoma with positive margins. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112:863, 1986.
- 215.-Bocca E, Calero C, Marullo T. Occult metastasis in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four year multicentric research. *Laryngoscope* 94: 1086-1090, 1984.
- 216.-Cole I, Huges L. The relationship of cervical lymph node metastase to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N Z J Surg* 1997, 67: 860-5.

- 217.-Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive track carcinomas: study of 1,713 cases during a 15 years period. *Laryngoscope* 97: 97,1987.
- 218.-Rouviere H, *Les lymphatiques de l'homme*. Masson, Paris. 1932. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 47-57
- 219.-Rouviere. *Anatomía humana*. Masson. 1999
- 220.-Cardesa A. Tesis Doctoral. Director: R. Poch Viñals. Universidad Complutense de Madrid. 1970.
- 221.-Bartual R. Cirugía conservadora de laringe. *Progresos en ORL*, pp 19-39. Ed Oteo. 1970.
- 222.-Pulido R. Sobre las metástasis ganglionares en las neoplasias laríngeas. *Acta Otorrinolaring LB Am* 3: 391-393. 1952.
- 223.-Loyland MR., Sessions DG., Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx: No versus Nt. *Laryngoscope*. 2005 Apr; 115(4): 629-39.
- 224.-Matsuo JM. Et al. Clinical nodal stage is an indepently significant predictor of distant failure in patients with squamous cell carcinoma of the larynx. *Ann Surg*. 2003 Sep; 238(3):412-22.
- 225.-Brasilino de Carvalho M. Quantitative Analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: A prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1998;20(1):16-21.
- 226.-Morales-Angulo C., Val.Bernal F., Buelta L., Fernández F., García-Castrillo L., Rama J. Prognostic factors in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*.1998; 119(5):548-53.
- 227.-Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho: Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104:442.
- 228.-Goldsmith MM, Belchis DA, Cressnn DH, et al. The importance of the susinophil on head and neck cáncer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992, 106:27.
- 229.-Carter RL, Bliss JM, Soo KC, et al.. Radical neck dissection for squamous carcinomas: Pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987, 13:825
- 230.-Carter RL, Tsao SW, Burman F. Patterns and mechanisms of bone invasion by squamous carcinomas of the head and neck. *Am J Surg* 1983, 146: 451-455
- 231.-Snow GB, Annayas AA, Van Slooten EA. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol* 7: 185, 1982.

- 232.-Rollo J, Rozenbom CV, Thawley S. Squamous carcinoma of the base of the tongue: A clinico pathologic study of 81 cases. *Cancer* 47: 333, 1981.
- 233.-Spiro RH, Strong EW, Shah JP. Classification of neck dissection: variations on a new theme. *Am J Surg*, 168, 415-418, 1994.
- 234.-Poleksic S, Kalwaic HJ: Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast Recoostr Surg* 61:234, 1978
- 235.-Batini et al. Impact of cervical disease and its definitive radiotherapeutic management on survival: experience in 2013 patients with spuamous cell carcinomas of the oropharynx and pharyngolarynx. *Laryngoscope* 100:716,1990.
- 236.-Marcial, Marcial Vega VA. Treatment of neck in head and neck mucosa squamous cell carcinoma: what our experience teaches. *Front Radiat Ther Oncol* 28:51,1994.
- 237.-Mendenhall M, Parsons JT, Mancuso AA, Pameijer FJ, Stringer SP. Definitive radiotherapy for T3 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 6(June), 1997: pp 2394-2402.
- 238.-Wall TJ and others: Relationship between lymph node status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1895,1985.
- 239.-Laccourreye O, Muscatello L, Laccourreye L, Naudo P. Brasnu D, Weistein GS (1997) Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for "early" glottis carcinoma classified as T1.T2N0 invading the anterior commisure. *Am J Otolaryng*18:1-7
- 240.-Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1172-1180
- 241.-Pameijer FA, Mancuso MA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1011-1021
- 242.-Murakami R, Furusawa M, Baba Y. Dynamic helical CT of T1 and T2 glottic carcinomas: predictive value for local control with radiation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1320-1326
- 243.- Álvarez Vicent J.J. et al. "Laringectomía horizontal supraglótica". En Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. *Cáncer de laringe*. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL y PCF. 1996. 161-191.
- 244.-Thoeny HC, Delaere PR, Hermans R. Correlation of local outcome after partial laryngectomy with cartilage abnormalities on CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):674-8
- 245.-Martín C., Poch Broto J., Ortega L., González M., Iglesias M., Santos J. *Cáncer glótico precoz: estudio anatomopatológico*. *Acta otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 752-757
- 246.-Poch Broto J, Martin Villares C. *Vías de diseminación y expansión del cáncer glótico. En Cancer de cuerda vocal. Ponencia Oficial SEORL. ED Farma Cusi. 1995*

- 247.-American Joint Committee on cancer. Manual of staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott. 1988
- 248.-Ferlito A, Bailey BJ, Harrison DFN, DeSanto L. Are clinical clasification for laryngeal cancer satisfactory? Ann otol rhinol laryngol. 1995, 104: 741-747
- 249.-Norris CA. Problems in classification and staging of cancer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 72: 83-94, 1963
- 250.-Piccirillo J.F. Purposes, problems and proposals for progress in cancer staging. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121:145-149.
- 251.-UICC (International Union Against Cancer). TNM Clasiffication of Malignant Tumours: L.H. Sobin and C.H. Wittekind eds. 5t edn, Wiley-Liss, New York 1997.
- 252.-Beltrán M, Catalán G. Estudio de extensión y estadificación. En: Oncología Médica. Cortes-Funes H, Díaz Rubio E, García-Conde J, Germá Lluch, Guillem Porta v, López López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G. Ed Nova Sidonia Oncología, Madrid 1999, vol 1, pp: 115-122
- 253.-André P, Laccourreye H, Hauguet JF. Fréquence et pronostic des adénopathies des cancers du larynx. Ann Otol Laryngol 1977,94: 291-300.
- 254.-Davies L, Welch HG, Epidemiology of Head and Neck cancer in the United States. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006; 135:451.
- 255.-Carter RL. Pathology of squamous cell carcinoma of the head and neck. Curr Opinion Oncol 1992, 4:485
- 256.-Crissman JD. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. Head Neck Surg 1979, 1: 386-391
- 257.-Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Cancer 1984, 54: 2995-3001
- 258.-Glanz H., Eichhorn T. Prognostic significance of histologic grading in vocal cord carcinoma. HNO. 1985 Mar; 33(3)103-111.
- 259.-Martin Villares C, Poch Broto J, Ortega Medina L. Displasia Laringea: Estudio clinicopatológico. Research in surg 1996, 8:25
- 260.-McGravan MH, Bauer W, Ogura JH. Isolated laringuela keratosis. Its relarion to carcinoma of the larynx base don a clinico-pathologic study of 87 consecutive cases with long term follow up. Laryngoscope 1960, 70:932
- 261.-Ferlito A, Carbone A, DeSanto L. Early cancer of the larynx: The concept as defined by clinicians, pathologist and biologist. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996, 105:245
- 262.-Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T., Melchor Díaz M.A., Domingo Carrasco C., Romero Castellano L. Historia Clínica, sintomatología e inspección. En Álvarez Vicent J.J., Sacristán Alonso T. Cáncer de laringe. Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional de la SEORL y PCF. 1996. 43-54.
- 263.-Bridger PG, Nassar VH. Cancer spread in the larynx. Arch. Otolaryngol., 1972, 95: 497-505

- 264.-Ferlito A. Spread of cancer of the larynx. En Cancer of the larynx. Vol II. Edit CRC Press Inc. Boca Raton. 1985. 109-141
- 265.-Kirchner JA. Spread and barriers to spread of cancer within the larynx. In Silver CE, ed Laryngeal Cancer, New York. Thieme. 1991: 6-13
- 266.-Kirchner JA. Glottic-Supraglottic barrier: fact or fantasy?. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997, 106: 700-704.
- 267.-Kleinsasser O. "Tumors of larynx and hipopharynx". Ed. Geog. Thieme Verlag, Stuttgart, 1988, pp. 25-69.
- 268.- Ramírez Camacho R, Algaba J, Cenjor C, Ciges M, Gavilan J, Quesada P. Tumores de laringe. En Manuel de otorrinolaringología. 2ª Edición. McGraw Hill. Interamericana. 2007. 375-390.
- 269.-Oloffson J, VanNostrand AWP. Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation. Acta Otolaryngol. 1973, suppl. 308.
- 270.-Oloffson J. Aspects on laryngeal cancer based on whole organ section. Auris Nassus larynx 1985. 12 (Supl II): 166-175
- 271.-Poch Viñals R, Fernandez R. Formas anatomoclínicas de nuestros últimos 50 casos de cancer laríngeo intervenido. Acta otorrinolaringol. Ib Am, vol IX, nº 2, 1958.
- 272.-Poch Viñals R. Estado actual del diagnostico y tratamiento del cancer de laringe. Arch Fac Med Madrid. Vol X, nº1, 1966
- 273.-Reidenbach M.M. Subglottic region: normal topography and posible clinical implications. Clin Anat. 1998;11(1):9-21.
- 274.-Ballenger J.J. Anatomía de la laringe. En: Enfermedades de la nariz, garganta, oído cabeza y cuello. Ballenger J.J. 3ª ed. Salvat Editores. Barcelona 1998
- 275.-Guerrier Y. Les bases anatomiques du traitment chirurgical des cancers pharyngolaryngés. J otolaryngol. 1983, 12:146-149
- 276.-Guerrier Y. Anatomie du larynx et chirurgie fonctionell du cancer du larynx. Les cahiers d'orl. 1984, 29: 97-102
- 277.-Harrison DFN. Pathology of hypopharyngeal cancer in relation to surgical management. J laryngol 1970, 84: 349-367
- 278.-Ogura JH. Surgical pathology of cancer of the larynx. Laryngoscope, 1955, 65: 867-927
- 279.-Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ. Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. Laryngoscope 1975. 85: 1808-15
- 280.-Oloffson J, Williams GT, Rider WD.. Anterior comisure carcinoma. Arch Otolaryngol head and neck surg 1972; 95: 230-239

- 281.-Valcarcel F, Muruetagoyena F, García Estancona N. Anatomía aplicada a la cirugía funcional del cancer de laringe. En Tratamiento conservador en el carcinoma de laringe. Ponencia oficial de la Sociedad Vasca de Otorrinolaringología. 2001. pp 13-23
- 282.-Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, et al. Organ Preservation Surgery for Laryngeal Cancer, 1st ed. San Diego: Singular Publishing Group; 2000:73-94
- 283.-Weber R.S. Chemotherapy trials in head and neck cancer: where are we, and where are we going?. Editorial, Head Neck 1994;16:528-9
- 284.-Curtin HD. Importance of imaging demonstration of neoplastic invasion of laryngeal cartilage. 1995. Radiology. 194: 643-644
- 285.-Saleh EM, Mancusso AA, Alhussaini AA. Computed tomography of primary subglottic cancer: clinical importance of typical spread pattern. Head Neck 1992; 14: 125-132
- 286.-Norris CM, Peale AR. Keratosis of the larynx. J Laryngol Otol. 77: 635. 1963
- 286.-Cachin Y, Guerrier Y, Pinel J. Les adénopathies cervicales néoplasiques. Librairie Arnette, Paris. 1969.
- 287.- Pressman JJ, Simon MB, Moneli C. Anatomical studies related to the dissemination of the cancer of the larynx. Trans Am Acad Ophtalmol. Otolaryngol. 64: 628. 1960

